PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : A61K 9/16, 9/50

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/67728**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 16. November 2000 (16.11.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/04112

(22) Internationales Anmeldedatum: 8. Mai 2000 (08.05.00)

(30) Prioritätsdaten:

199 21 034.9	7. Mai 1999 (07.05.99)	DE
199 38 371.5	9. August 1999 (09.08.99)	DE
199 45 203.2	21. September 1999 (21.09.99)	DE
100 16 357.2	31. März 2000 (31.03.00)	DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: PHARMASOL GMBH [DE/DE]; Blohmstrasse 66a, D–12307 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: MÜLLER, Rainer, Helmut [DE/DE]; Stubenrauchstr. 66, D–12161 Berlin (DE). JENNING, Volkhard [DE/DE]; Oldenburger Str. 38, D–10551 Berlin (DE). MÄDER, Karsten [DE/DE]; Florapromenade 27, D–13187 Berlin (DE). LIPPACHER, Andreas [DE/DE]; Fregenstr. 74A, D–12159 Berlin (DE).

(74) Anwälte: VAN HEESCH, Helmut usw.; Uexküll & Stolberg, Beselerstr. 4, D–22607 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: LIPID PARTICLES ON THE BASIS OF MIXTURES OF LIQUID AND SOLID LIPIDS AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) Bezeichnung: LIPIDPARTIKEL AUF DER BASIS VON MISCHUNGEN VON FLÜSSIGEN UND FESTEN LIPIDEN UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract

The invention relates to lipid particles which do or do not carry active agents and comprise a mixed matrix consisting of solid and liquid lipid (so–called solid/liquid particles). The inventive particles are provided with a disordered structure (semicrystalline, mostly non–crystalline to amorphous) in the semisolid to solid condition of matter. The invention also relates to a method for producing said dispersions and especially a method for producing highly concentrated lipid particle dispersions with a lipid content of 30 % to 95 % or a solids content of 30 % to 95 % (lipid and stabiliser). Said dispersions are integer particles unlike the biamphiphilic cremes and/or the highly concentrated particle dispersions result in free–flowing particle dispersions when diluted with the outer phase.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Wirkstoff–freie und Wirkstoff–beladene Lipidpartikel mit einer gemischten Matrix aus festem und flüssigem Lipid (sog. Fest–flüssig–Partikel), mit ungeordneter Struktur (teilkristallin, überwiegend nicht–kristallin bis zu amorph) im halbfesten bis festen Aggregatzustand sowie Verfahren zur Herstellung dieser Dispersionen, speziell Verfahren zur Herstellung von hochkonzentrierten Lipidpartikeldispersionen mit einem Lipidgehalt von 30 % bis 95 % oder einem Feststoffgehalt von 30 % bis 95 % (Lipid und Stabilisator), bei denen es sich im Gegensatz zu biamphiphilen Cremes um integere Partikel handelt, und/oder bei denen die hochkonzentrierten Partikeldispersionen bei Verdünnen mit der äusseren Phase fliessfähige Partikeldispersionen ergeben.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

BNSDOCID: <WO___0067728A2_I_>

Lipidpartikel auf der Basis von Mischungen von flüssigen und festen Lipiden und Verfahren zu ihrer Herstellung

Lipidpartikel unterschiedlicher Größe finden Einsatz zur kontrollierten Arzneistoffapplikation. Arzneistoffbeladene Lipidpellets mit einer Größe von ca. 0,10 – 2,0 mm werden in Hartgelatinekapseln gefüllt, aus den Lipidpellets wird der Arzneistoff retardiert freigesetzt (Handelspräparat Mucosolvan®, [Müller, R.H., Feste Lipidnanopartikel (SLN), in Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg), Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 357 - 366, 1998]). Lipidmikropartikel können für unterschiedliche Applikationswege eingesetzt werden, von topischen Produkten (z.B. O/W-Cremes) über orale Arzneimittel bis hin zu Parenteralia. Eine Größenklasse kleiner sind die festen Lipidnanopartikel (Solid Lipid Nanoparticles – SLN®), die ein noch breiteres Einsatzgebiet besitzen. Aufgrund der Feinheit der Partikelgröße ist z.B. auch eine ophthalmologische Anwendung möglich.

Lipidpartikel können in Form einer fließfähigen Dispersion angewendet werden, d.h. die Lipidpartikel sind dispergiert in einer wäßrigen Phase (z.B. in isotonischer Glukoselösung) oder in einer nicht-wäßrigen Phase (z.B. in PEG 600 oder Öl). Bei Anwendung als Dispersion muß das System in der Regel fließfähig sein, d.h. von niedriger Viskosität. Die Lipidkonzentration in den Dispersionen ist in der Regel relativ niedrig im Bereich von ca. 1 – 10 % (Gewichtsprozente). Für die meisten Anwendungszwecke ist dies ausreichend. Falls notwendig, kann die Lipidpartikelkonzentration auch ohne größere Probleme auf bis zu 20 % erhöht werden (analog 20%igen Emulsionen zur parenteralen Ernährung).

Die Situation bezüglich der erforderlichen Lipidkonzentration ist anders bei der Einarbeitung von Lipidpartikeln in traditionelle Arzneiformen wie Cremes, orale Arzneiformen wie Tabletten, Pellets und Kapseln sowie bei Parenteralia mit beschränktem Injektionsvolumen. Hier sind wesentlich höhere Lipidkonzentrationen erforderlich um den Wasseranteil der Dispersion zu reduzieren, der z.B. zur Herstellung der Tablette entfernt werden muß. Dies gilt insbesondere bei hohen einzuarbeitenden Lipidmengen in diese Arzneiformen, welche durch niedrige Arzneistoffbeladungskapazität der Partikel bedingt sind.

Die Einarbeitung hochkonzentrierter Lipidpartikel in diese Arzneiformen ist unproblematisch, wenn es sich um relativ große Partikel handelt (> 100 µm). Die Lipide können als grobes Pulver mit einer konventionellen Mühle gemahlen werden. Die so erhaltenen Partikel in einer Größe von 100 – 200 µm werden als Pulver im Herstellungsprozeß zur Arzneiform zugemischt.

Schwieriger ist die Situation bei Lipid-Mikropartikeln und Lipidnanopartikeln. Bei Lipidmikropartikeln im Bereich von ca. 1 – 100 µm ist ein hochenergetisches Mahlen erforderlich, um diese Feinheit der Partikelgröße zu erreichen. Die zwangsläufig auftretende Wärme beim Mahlprozeß kann zu Anschmelzen des Lipids und Verklumpungen führen, Gegenkühlung ist in der Regel notwen-

dig. Feinteilige Pulver, speziell bei hydrophober Oberfläche, neigen zur Partikelaggregation. Um diese Probleme zu vermeiden, ist die Naßmahlung essentiell, gegebenenfalls unter Zusatz eines Tensides. Hochfeine Lipidpartikel, d.h. im Bereich weniger Mikrometer und insbesondere im Nanometerbereich, können durch Trockenmahlung in der Regel nicht erzeugt werden. Zur Naßmahlung wird das grobe Lipidpulver in einer Flüssigkeit dispergiert und mit einer entsprechenden Flüssigkeitsmühle bearbeitet (z.B. Kolloidmühle). Weitere Herstellmöglichkeiten sind Hochdruckhomogenisationsverfahren [Müller, R.H., Feste Lipidnanopartikel (SLN), in Müller, R.H., Hildebrand, G.E. (Hrsg), Pharmazeutische Technologie: Moderne Arzneiformen, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, 357 - 366, 1998] oder alternativ Präzipitation [Morel, S., Ugazio, E., Cavalli, R., Gasco, M.R., Thymopentin in solid lipid nanoparticles, Int. J. Pharm., 259 - 261, 1996]. Hochfeine Lipidpartikel können in der Regel nur in Form einer Dispersion in die oben genannten Arzneiformen eingearbeitet werden.

Hochkonzentrierte Lipidpartikel-Dispersionen sind essentiell zur Herstellung von oralen Arzneiformen und bestimmten Parenteralia. So wird bei der Herstellung von Tabletten die wäßrige Lipidpartikeldispersion als Granulierflüssigkeit eingesetzt. Die zur Einarbeitung einer bestimmten Lipidpartikelmenge als Granulierflüssigkeit zu verwendenden Volumina an wäßriger Lipidpartikeldispersion dürfen nicht zu hoch sein, da sonst zu viel Wasser entfernt werden muß bzw. eine Granulierung gar nicht mehr möglich ist. Analoges gilt für die Verwendung von wäßrigen Lipidpartikeldispersionen zum Anteigen der Hilfsstoffmischung zur Pelletextrusion. Weichgelatinekapseln können mit nicht-wäßrigen Lipidpartikeldispersionen gefüllt werden. Um bei einer gegebenen maximalen Arzneistoffbeladungskapazität des Lipids das maximal mögliche Füllvolumen nicht zu überschreiten, muß auch hier die Lipidpartikeldispersion ausreichend hoch an Lipidpartikeln konzentriert sein.

Dies sei an einem Beispiel erläutert. Die Einzeldosis von Cyclosporin beim Erwachsenen beträgt ca. 200 mg. Die unter Verwendung von Cyclosporin hergestellten Lipidnanopartikel haben eine maximale Beladungskapazität von 20 %, d.h. die Lipidmatrix besteht aus 200 mg Cyclosporin und 800 mg Lipid [Müller, R.H., Runge, S.A., Ravelli, V., Pharmazeutische Ciclosporin-Formulierung mit verbesserten bio-pharmazeutischen Eigenschaften, erhöhter physikalische Qualität und Stabilität sowie ein Verfahren zur Herstellung derselben, DE 198 19 273]. Diese Einzeldosis soll in zwei Tabletten à 1 g verabreicht werden, d.h. 1 g Lipid-Cyclosporin-Partikel muß mit 1 g Hilfsstoffen zur Tablettierung im Granulierungsprozeß angeteigt werden. Bei dem momentanen Stand der Lipidnanopartikel-Herstellungstechnologie sind 1 g Cyclosporin-beladene Lipidnanopartikel in 4 g Wasser dispergiert (Gesamtvolumen der wäßrigen Lipidnanopartikeldispersion: ca. 5 ml = 5 g). Bei Zumischung dieser 5 g zu 1 g Tablettenhilfsstoffen müssen somit 4 g Wasser entfernt werden, nach Wasserentfernung erhält man 2 g Tablettenmischung. Es ist offensichtlich, daß bei derartig niedrig konzentrierten Lipidnanopartikeldispersionen eine Granulierung nicht möglich ist (Entfernung von 4 g Wasser aus 6 g Granulatmischung). Notwendig sind Lipidpartikeldispersionen mit einem Lipidgehalt von 50 – 70 %. Ähnliche Probleme ergeben sich bei a) Arzneistoffen mit durchschnittlich hoher Einmaldosis bei Einarbeitung von Arzneistoff-beladenen Lipidpartikeln in sämtliche traditionelle Arzneiformen und b) Arzneistoffen, die zwar eine geringe Einmaldosis haben, sich jedoch schlecht in Lipidpartikel einarbeiten lassen (= niedrige Beladungskapazität).

Ziel der Erfindung war daher die Schaffung eines Herstellungsverfahrens für die Produktion von hochkonzentrierten Lipidnanopartikeldispersionen mit einem Lipidgehalt von 30 bis 95 % bzw. einem Feststoffgehalt (Lipid + Tensid und/oder Stabilisator) von 30 bis 95 %.

Die Herstellung von Lipidmikropartikeldispersionen im unteren Mikrometerbereich wird in mehreren Patenten, Patentanmeldungen und in der Literatur beschrieben. Die maximal eingesetzten Lipidkonzentrationen laut Patentansprüchen bzw. Beispielen sind dabei z.B. 3 % [Domb, A., Lipospheres for controlled delivery of substances, US-A-5,188,837, 1993], 30 % [Gasco, M.R., Method for producing solid lipid micro-spheres having a narrow size distribution, US-A-5,250,236, 1993] und 20 % [Speiser, P., Lipidnanopellets als Trägersystem für Arzneimittel zur peroralen Anwendung, Europäisches Patent EP 0 167 825, 1990]. Bei höheren Konzentrationen wird die Bildung von Gelen (Fett in Wasser) oder Salben beschrieben (Wasser in Fett dispergiert). Die maximal eingesetzten Fettmengen zur Herstellung von Lipidnanopartikeln betragen 30 % [Müller, R.H., Lucks, J.S., Arzneistoffträger aus festen Lipidteilchen, Solid Lipid Nanospheres (SLN), Europäisches Patent EP 0 605 497, 1996] Auch bei den Lipidnanopartikeln wird bei Verwendung höherer Lipidmengen die Bildung von Lipidgelen (O/W-Cremes) beschrieben [Freitas, C., Müller, R.H., Effect of light and temperature on zeta potential and physical stability in Solid Lipid Nanoparticle (SLN™) Dispersions, Int. J. Pharm., 221 - 229, 1998]. Bei der Herstellung von Lipidnanopartikeln durch Präzipitation [Gasco, M.R., Method for producing solid lipid microspheres having a narrow size distribution, UA-A-5,250,236, 1993] wird eine heiße Lipidmikroemulison in eine kalte wäßrige Tensidlösung gegeben. Dieser Ausfällungsschritt bedingt zwangsläufig stark verdünnte Lipidnanopartikeldispersionen. Die maximal erreichbare Konzentration in der wäßrigen Dispersion ist laut Patent 0,5 - 3 % [Gasco, M.R., Method for producing solid lipid microspheres having a narrow size distribution, US-A-5,250,236, 1993].

Ziel der bisherigen Verfahren war es, in der Größe homogene Partikeldispersionen zu erzeugen. Homogene Partikeldispersionen werden gerade in den Patenten hervorgehoben, die Partikelherstellung über Homogenisationsverfahren durchführen. Homogene Partikel neigen bei Dispergierung in einem Homogenisationsmedium

jedoch dazu, sich "perlschnurartig" aufzureihen und Gele zu bilden. Klassisches Beispiel ist die Gelbildung von größenmäßig einheitlichen Aerosilpartikeln, die sowohl in wäßrigen als auch nicht-wäßrigen Medien (z.B. Öle) auftritt (Abb. 1). Diese perlschnurartigen Gele sind in den Lehrbüchern beschrieben [List, P.H., Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 264, 1976]. Eine analoge Gelbildung wird jedoch auch für Partikel beschrieben, die herstellungsbedingt relativ polydispers sind. Klassisches Beispiel hierfür sind die in den Lehrbüchern beschriebenen Bentonit-Gele [List, P.H., Arzneiformenlehre, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, S. 264, 1976] (Abb. 2). Die Bindungen innerhalb des Gelgerüstes von Bentonit und Aerosil sind nicht kovalent, sondern rein elektrostatisch und/oder Wasserstoffbrückenbindungen. Obwohl keine kovalenten Bindungen vorliegen, sind die Gelgerüste relativ stabil, bereits geringe Konzentrationen ergeben ein hochviskoses Gel (z.B. 2 % Aerosil in Miglyol 812). Bei Lipidnanopartikeln wurde gefunden, daß sie eine dünne äußere Hülle mit unterschiedlicher Struktur zum Partikelkern besitzen [zur Mühlen, A., Schwarz, C., Mehnert, W., Solid Lipid Nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - Drug release and release mechanism, Eur. J. Pharm. Biopharm. 45, 149, 1998, Lukowski, G., Werner, U., Pflegel, P., surface investigation and drug release of drug-loaded solid lipid nanoparticles, Proc. 2nd World Meeting APGI/APV, Paris, 573 - 574, 1998]. Kommen Partikel miteinander in Kontakt, so wandelt sich flüssig-kristalline α-Modifikation in feste ß-Modifikation um, es bilden sich Lipidfeststoffbrücken und es entstehen Partikelaggregate (Abb. 3). Mit fortschreitender Partikelaggregation bildet sich ein hochfestes Gel [Freitas, C., Müller, R.H., Correlation between long-term stability of solid lipid nanoparticles (SLN™) and crystallinity of the lipid phase, Eur. J. Pharm. Biopharm., 47, 125 - 132, 1999]. Es wurde gefunden, daß dieser Gelierungs- und Gelbildungsprozeß um so stärker ist, je höher die Konzentration an Lipidpartikeln ist. Die untersuchten Lipidpartikelkonzentrationen waren relativ gering von 0,1 % - 10 % [Freitas, C., Müller, R.H., Correlation

BNSDOCID: <WO__0067728A2_I_>

between long-term stability of solid lipid nanoparticles (SLN™) and crystallinity of the lipid phase, Eur. J. Pharm. Biopharm., 47, 125 - 132, 1999, Freitas, C., Lucks, J.S., Müller, R.H., Effect of storage conditions on long-term stability of "Solid Lipid Nanoparticles" (SLN) in aqueous dispersion, Proc. 1st World Meeting APGI/APV, Budapest, 493 - 494, 1995]. Lipidpartikel werden quasi bei Gelbildung zusätzlich über Lipidfeststoffbrücken "verklebt".

Angesichts der oben beschriebenen Gelbildungsphänomene von monodispersen und polydispersen Partikeln, des Mechanismus der Feststoffbrückenbildung bei hochfeinen Lipidpartikeln und der raschen Umwandlungsgeschwindigkeit von α-Modifikation in ß-Modifikation, d.h. innerhalb von Minuten z.B. bei Hartfett [Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P., Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1978, Bauer, K.H., Frömming, K.-H., Führer, C., Pharmazeutische Technologie, G. Fischer Verlag Stuttgart, S. 276, 1997], erschien die Herstellung hochkonzentrierter Lipiddispersionen in einer Größe von wenigen Mikrometern und insbesondere Nanometern nicht realisierbar. Überraschender Weise wurde jedoch gefunden, daß eine 40%ige hochdruckhomogenisierte Lipiddispersion separate Nanopartikel enthielt (Beispiel 1). Auch bei weiterer Erhöhung des Lipidgehaltes auf 50 % konnten noch separate Nanopartikel erhalten werden (Beispiel 2). Zur Herstellung von Lipidpartikeln im oberen Nanometerbereich bzw. unteren Mikrometerbereich wurde als Dispergiersystem mit niedrigerer Leistungsdichte ein Rotor-Stator (Ultra-Turrax, Janke & Kunkel, Deutschland) eingesetzt (Beispiel 3). Die Herstellung von Lipidpartikeldispersionen einheitlicher Partikelgröße (monodispers) mit einem Feststoffgehalt deutlich oberhalb 74 % ist physikalisch nicht möglich. Bei dichtester Kugelpackung beträgt das Feststoffvolumen 74 %, die Poren dazwischen (im Fall der Lipidpartikeldispersion die Wasserphase) 24 %. Um eine dichtere Packung zu ermöglichen, wurden daher gezielt Lipidpartikeldispersionen uneinheitlicher Partikelgröße hergestellt. Hierzu wurden gezielt entgegen üblicher Lehrmeinung suboptimale Dispergierbe-

dingungen (niedriger Druck) oder suboptimale Dispergiergeräte (uneinheitliche Leistungsdichtenverteilung) eingesetzt (Beispiel 4). Es wurde genau das Gegenteil von den Herstellbedingungen und Herstellgeräten eingesetzt, die in der Literatur zur Herstellung von Lipidpartikeldispersionen empfohlen werden. Uneinheitliche Größe erlaubt eine dichtere Packung bei gleichbleibendem Abstand der Partikel zueinander, da kleinere Partikel sich in die Lücken zwischen größeren Partikeln einpassen können, wobei überraschenderweise die Partikelintegrität erhalten blieb.

Die Feststoffkonzentration der in dieser Erfindung beschriebenen Lipidpartikeldispersionen liegt im Bereich von 30 % bis zu 95 %. Mit zunehmendem Feststoffgehalt müssen die Herstellbedingungen suboptimaler werden, d.h. die erzeugte Partikeldispersion polydisperser. Im oberen Konzentrationsbereich muß zusätzlich die Lipidphase in mehreren Schritten sukzessive dazugegeben werden. Der schrittweise zugegebene Lipidanteil wird in Anwesenheit von bereits vorhandenen Lipidnanopartikeln in der Wasserphase fein dispergiert. Nach erfolgreicher Dispergierung und Überführung in Lipidnanopartikel wird ein weiterer Lipidanteil zugefügt. So können bei Herstellung von 100 g einer 80 % Lipidpartikeldispersion anstelle der Zugabe von direkt 80 g Lipid zu 20 g Wasser zunächst 20 g Lipid zu 20 g Wasser gegeben (= 50%ige Dispersion) und anschließend in 6 weiteren Teilschritten jeweils weitere 10 g Lipid zugegeben werden. Bei jedem Schritt erfolgt somit die Dispergierung der 10 g Lipid in 20 g Wasser und automatisch aufgrund der Volumenverhältnisse die Bildung eines O/W-Systems.

Die Dispergierung des Lipids in der äußeren Phase kann entweder im festen Zustand (Kalthomogenisation) oder im flüssigen Zustand (Heißhomogenisation) erfolgen. Bei der Kalthomogenisation wird das Lipid in einer wäßrigen Tensidlösung dispergiert (Rohdispersion) und dann mit einem entsprechenden Gerät weiterverarbeitet. Bei der Heißhomogenisation wird das Lipid geschmolzen und in die auf gleicher Temperatur erhitzte äußere Phase gegossen

und darin dispergiert (Rohemulsion). Die erhaltene Rohemulsion wird dann mit einem weiteren Dispergiergerät bearbeitet. In Abhängigkeit vom gewünschten Dispergiergrad, der Konzentration der Lipidphase und dem Aggregatzustand des Lipids werden als Dispergiersysteme eingesetzt: Hochdruckhomogenisatoren vom Typ des Kolben-Spalt-Homogenisators (APV Gaulin Systeme, French Press), Jet-Stream-Homogenisatoren (z.B. Microfluidizer), Rotor-Stator-Systeme (Ultra-Turrax, Silverson-Homogenisatoren) sowie statische Mischer im Mikro- und Makromaßstab (z.B. Firma Sulzer, Schweiz).

Insbesondere bei der Dispergierung von hochkonzentrierten geschmolzenen Lipiden (Heißhomogenisation) wurde davon ausgegangen, daß sich die typischen in den Lehrbüchern beschriebenen biamphiphilen Creme-Strukturen bilden [Bauer, K.H., Frömming, K.-H., Führer, C., Pharmazeutische Technologie, G. Fischer Verlag Stuttgart, S. 276, 1997] (Abb. 4). Aus derartigen Strukturen können keine Partikel wie z.B. Nanopartikel mehr erhalten werden. In der vorliegenden Erfindung wurden jedoch überraschenderweise auch bei hoher Lipidkonzentration integere Partikel erhalten.

Die Partikelbildung unter Minimierung von Partikelaggregaten kann durch Zusätze gefördert werden. Derartige Zusätze sind Substanzen, die den pH-Wert verschieben (z.B. Erhöhung des Zetapotentials, Beeinflussung der Tensidstruktur wie Dissoziationsgrad) oder gezielt die Partikelladung erhöhen (z.B. Anti-Flokkulantien wie Natriumcitrat). Derartige Zusätze können auch die Stabilität der Lipidpartikeldispersion erhöhen, z.B. über Beeinflussung von Wasserstruktur (z.B. Elektrolyte) oder Effekte auf die stabilisierende Tensidschicht (z.B. Glukose bei Lecithin).

Die Lipidpartikel können mit Wirkstoffen beladen werden. Wirkstoffe sind z.B. Arzneistoffe, kosmetische Wirkstoffe, Pflanzenschutzmittel, Lebensmittelzusatzstoffe, chemische Substanzen unterschiedlicher Art (z.B. Holzschutzmittel).

Die Beladung mit Wirkstoffen kann auf verschiedenen Wegen, einzeln oder in Kombination erfolgen. Der oder die Wirkstoffe sind in den Lipidteilchen gelöst, lösungsvermittelt (z.B. mit Tensiden oder Cyclodextrinen) oder dispergiert. Ferner können sie an deren Oberfläche adsorbiert sein. Aufgrund des Feststoffcharakters können auch hydrophile Wirkstoffe in Form einer wäßrigen Wirkstofflösung in die Lipid- oder Lipidphase eingearbeitet werden. Nach dieser Einarbeitung und der anschließenden Dispergierung des Lipids in dem wäßrigen Dispersionsmedium entsteht ein System W/F/W, d.h. Wasser in Fett in Wasser. Der Lipoidkern schließt hierbei die wäßrige Arzneistofflösung aufgrund seines festen Aggregatzustandes besser ein als es bei vergleichbaren multiplen Emulsionen Wasser in Öl in Wasser (W/Ö/W) möglich ist.

Die erfindungsgemäßen Lipidpartikel können auf folgende Weisen hergestellt werden:

1. Dispergieren der inneren Phase (des Lipids oder Lipoids) in geschmolzenem oder erweichtem Zustand. Die Dispergierung erfolgt oberhalb der Raumtemperatur und kann durch verschiedene, beispielsweise die unten beschriebenen Verfahren bewirkt werden.

2. Dispergieren der festen inneren Phase in festem Zustand. Die feste Phase wird hierfür fein zerkleinert und in Wasser oder in einem wäßrigen Medium dispergiert.

Der dispergierte, bei Raumtemperatur feste Lipidkern wurde zuvor mit einem oder mehreren Wirkstoffen beladen. Dies kann dadurch erfolgen, daß der Wirkstoff in dem Lipid gelöst oder dispergiert wird, an dessen Oberfläche adsorbiert wird oder in Form einer wäßrigen Lösung in dem Lipid dispergiert wird oder gleichzeitig nach mehreren dieser Methoden eingearbeitet wird.

BNSDOCID: <WO__0067728A2_I_>

Die Einarbeitung des oder der Wirkstoffe kann nach verschiedenen Methoden erfolgen. Beispielhaft seien genannt:

1. Lösen des Wirkstoffs in der inneren Phase.
2. Lösen des Wirkstoffs in einem mit der inneren Phase mischbaren Lösungsmittel und Zugabe dieser Wirkstofflösung zur inneren Phase. Anschließend wird gegebenenfalls das Lösungsmittel teilweise oder vollständig entfernt.
3. Dispergieren des Wirkstoffs in der inneren Phase (z.B. durch Dispergieren eines Feststoffs oder gezielte Präzipitation).
4. Lösen des Wirkstoffs in der äußeren, wäßrigen Phase (z.B. amphiphile Substanzen) und Einbindung des Wirkstoffs in einen die Teilchen stabilisierenden Tensidfilm während der Herstellung.
5. Adsorption des Wirkstoffs an der Teilchenoberfläche.
6. Lösen des Wirkstoffs in der Lipidphase mittels eines Lösungsvermittlers (z.B. eines Blockcopolymeren oder Sorbitanfettsäureesters), anschließende Dispergierung der Lipidphase zur Herstellung der Vordispersion. Der Wirkstoff liegt dann in den Partikeln als feste Lösung vor.
7. Einarbeiten von wäßrigen Wirkstofflösungen in die Lipidphase und anschließende Dispergierung der Lipidphase zur Herstellung der Vordispersion, so daß ein System W/F/W entsteht, das den multiplen Emulsionen analog ist.

Es können Wirkstoffe z.B. aus folgenden chemischen Verbindungsklassen eingearbeitet werden:

- hydroxylierte Kohlenwasserstoffe
- Carbonylverbindungen wie Ketone (z.B. Haloperidol), Monosaccharide, Disaccharide und Aminozucker
- Carbonsäuren wie aliphatische Carbonsäuren, Ester aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren, basisch substituierte Ester aliphatischer und aromatischer Carbonsäuren (z.B. Atropin, Scopolamin), Lactone (z.B. Erythromycin),

Amide und Imide aliphatischer Carbonsäuren, Aminosäuren, aliphatische Aminocarbonsäuren, Peptide (z.B. Ciclosporin), Polypeptide, ß-Lactamderivate, Penicilline, Cephalosporine, aromatische Carbonsäuren (z.B. Acetylsalicylsäure), Amide aromatischer Carbonsäuren, vinyloge Carbonsäuren und vinyloge Carbonsäureester

- Kohlensäurederivate wie Urethane und Thiourethane, Harnstoff und Harnstoffderivate, Guanidinderivate, Hydantoine, Barbitursäurederivate und Thiobarbitursäurederivate
- Nitroverbindungen wie aromatische Nitroverbindungen und heteroaromatische Nitroverbindungen
- Amine wie aliphatische Amine, Aminoglykoside, Phenylalkylamine, Ephedrinderivate, Hydroxyphenylethanolamine, Adrenalinderivate, Amfetaminderivate, aromatische Amine und Derivate, quartäre Ammmoniumverbindungen
- schwefelhaltige Verbindungen wie Thiole und Disulfane
- Sulfone, Sulfonsäureester und Sulfonsäureamide
- Polycarbocyclen wie Tetracycline, Steroide mit aromatischem Ring A, Steroide mit alpha, beta-ungesättigter Carbonylfunktion im Ring A und alpha Ketol-Gruppe (oder Methylketo-Gruppe) am C 17, Steroide mit einem Butenolid-Ring am C 17, Steroide mit einem Pentadienolid-Ring am C 17 und Seco-Steroide
- O-haltige Heterocyclen wie Chromanderivate (z.B. Cromoglicinsäure)
- N-haltige Heterocyclen wie Pyrazolderivate (z.B. Propyphenazon, Phenylbutazon)
- Imidazolderivate (z.B. Histamin, Pilocarpin), Pyridinderivate (z.B. Pyridoxin, Nicotinsäure), Pyrimidinderivate (z.B. Trimetoprim), Indolderivate (z.B. Indometacin), Lysergsäurederivate (z.B. Ergotamin), Yohimbanderivate, Pyrrolidinderivate, Purinderivate (z.B. Allopurinol), Xanthinderivate, 8-Hydroxychinolinderivate, Aminohydroxyalkylierte Chinoline, Aminochinoline, Isochinolinderivate (z.B. Morphin, Codein), Chinazolinderivate, Benzopyridazinderivate, Pteridinderivate (z.B. Methotrexat), 1,4-Ben-

zodiazepinderivate, tricyclische N-haltige Heterocyclen, Acridinderivate (z.B. Ethacridin) und Dibenzazepinderivate (z.B. Trimipramin)

- S-haltige Heterocyclen wie Thioxanthenderivate (z.B Chlorprothixen)
- N,0- und N,S-haltige Heterocyclen wie monocyclische N,0-haltige Heterocyclen, monocyclische N,S-haltige Heterocyclen, Thiadiazinderivate, bicyclische N,S-haltige Heterocyclen, Benzothiadiazinderivate, tricyclische N,S-haltige Heterocyclen und Phenothiazinderivate
- 0,P,N-haltige Heterocyclen (z.B. Cyclophosphamid).

An Arzneistoffen können insbesondere folgende Gruppen und Substanzen, z.B. als Salz, Ester, Ether oder in der freien Form, eingearbeitet werden:

Analgetika/Antirheumatika

BTM Basen wie Morphin, Codein, Piritamid, Fentanyl und Fentanylderivate, Levomethadon, Tramadol, Diclofenac, Ibuprofen, Indometacin, Naproxen, Piroxicam, Penicillamin

Antiallergika

Pheniramin, Dimetinden, Terfenadin, Astemizol, Loratidin, Doxylamin, Meclozin, Bamipin, Clemastin

Antibiotika/Chemotherapeutika

hiervon: Polypeptidantibiotika wie Colistin, Polymyxin B, Teicplanin, Vancomycin; Malariamittel wie Chinin, Halofantrin, Mefloquin, Chloroquin, Virustatika wie Ganciclovir, Foscarnet, Zidovudin, Aciclovir und andere wie Dapson, Fosfomycin, Fusafungin, Trimetoprim

Antiepileptika

Phenytoin, Mesuximid, Ethosuximid, Primidon, Phenobarbital, Valproinsäure, Carbamazepin, Clonazepam

Antimykotika

a) intern:

Nystatin, Natamycin, Amphotericin B, Flucytosin, Miconazol, Fluconazol, Itraconazol

b) extern außerdem:

Clotrimazol, Econazol, Tioconazol, Fenticonazol, Bifonazol, Oxiconazol, Ketoconazol, Isoconazol, Tolnaftat

Corticoide (Interna)

Aldosteron, Fludrocortison, Betametason, Dexametason, Triamcinolon, Fluocortolon, Hydroxycortison, Prednisolon, Prednyliden, Cloprednol, Methylpredinsolon

Dermatika

a) Antibiotika:

Tetracyclin, Erythromycin, Neomycin, Gentamycin, Clindamycin, Framycetin, Tyrothricin, Chlortetracyclin, Mipirocin, Fusidinsäure

b) Virustatika wie oben, außerdem:

Podophyllotoxin, Vidarabin, Tromantadin

c) Corticoide wie oben, außerdem:

Amcinonid, Flupredniden, Alclometason, Clobetasol, Diflorason, Halcinonid, Fluocinolon, Clocortolon, Flumetason, Diflucortolon, Fludroxycortid, Halometason, Desoximetason, Fluocinolid, Fluocortinbutyl, Flupredniden, Prednicarbat, Desonid

Diagnostika

a) radioaktive Isotope wie Te99m, In111 oder I131, kovalent gebunden an Lipide oder Lipoide oder andere Moleküle oder in Komplexen

b) hochsubstituiertre iodhaltige Verbindungen wie z.B. Lipide

Hämostyptika/Antihämorrhagika

Blutgerinnungsfaktoren VIII, IX

Hypnotika, Sedativa

Cyclobarbital, Pentobarbital, Phenobarbital, Methaqualon (BTM), Benzodiazepine (Flurazepam, Midazolam, Nitrazepam, Lormetazepam, Flunitrazepam, Triazolam, Brotizolam, Temazepam, Loprazolam)

Hypophysen-, Hypothalamushormone, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe

Corticotrophin, Tetracosactid, Choriongonadotropin, Urofollitropin, Urogonadotropin, Somatropin, Metergolin, Bromocriptin, Terlipressin, Desmopressin, Oxytocin, Argipressin, Ornipressin, Leuprorelin, Triptorelin, Gonadorelin, Buserelin, Nafarelin, Goselerin, Somatostatin

Immuntherapeutika und Zytokine

Dimepranol-4-acetatamidobenzoat, Thymopentin, α-Interferon, ß-Interferon, γ-Interferon, Filgrastim, Interleukine, Azathioprin, Ciclosporine

Lokalanaesthetika

intern:

Butanilicain, Mepivacain, Bupivacain, Etidocain, Lidocain, Articain, Prilocain,

extern außerdem:

Propipocain, Oxybuprocain, Tetracain, Benzocain

Migränemittel

Proxibarbal, Lisurid, Methysergid, Dihydroergotamin, Clonidin, Ergotamin, Pizotifen

Narkosemittel

Methohexital, Propofol, Etomidat, Ketamin, Alfentanil, Thiopental, Droperidol, Fentanyl

Nebenschilddrüsenhormone, Calciumstoffwechselregulatoren

Dihydrotachysterol, Calcitonin, Clodronsäure, Etidronsäure

Opthalmika

Atropin, Cyclodrin, Cyclopentolat, Homatropin, Tropicamid, Scopolamin, Pholedrin, Edoxudin, Idouridin, Tromantadin, Aciclovir, Acetazolamid, Diclofenamid, Carteolol, Timolol, Metipranolol, Betaxolol, Pindolol, Befunolol, Bupranolol, Levobununol, Carbachol, Pilocarpin, Clonidin, Neostimgin

Psychopharmaka

Benzodiazepine (Lorazepam, Diazepam), Clomethiazol

Schilddrüsentherapeutika

l-Thyroxin, Carbimazol, Thiamazol, Propylthiouracil

Sera, Immunglobuline, Impfstoffe

a) Immunglobuline allgemein und spezifisch wie Hepatitis-Typen, Röteln, Cytomegalie, Tollwut, FSME, Varicella-Zoster, Tetanus, Rhesusfaktoren

b) Immunsera wie Botulismus-Antitoxin, Diphterie, Gasbrand, Schlangengift, Skorpiongift

c) Impfstoffe wie Influenza, Tuberkulose, Cholera, Diphterie, Hepatitis-Typen, FSME, Röteln, Hämophilus influenzae, Masern, Neisseria, Mumps, Poliomyelitis, Tetanus, Tollwut, Typhus

Sexualhormone und ihre Hemmstoffe

Anabolika, Androgene, Antiandrogene, Gestagene, Estrogene, Antiestrogene (Tamoxifen etc.)

Zystostatika und Metastasenhemmer

a) Alkylantien wie Nimustin, Melphalan, Carmustin, Lomustin, Cyclophosphamid, Ifosfamid, Trofosfamid, Chlorambucil, Busulfan, Treosulfan, Prednimustin, Thiotepa

b) Antimetabolite wie Cytarabin, Fluorouracil, Methotrexat, Mercaptopurin, Tioguanin

c) Alkaloide wie Vinblastin, Vincristin, Vindesin

d) Antibiotika wie Aclarubicin, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Mitomycin, Plicamycin

e) Komplexe von Nebengruppenelementen (z.B. Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Ru, Pt) wie Carboplatin, Cisplatin und Metallocenverbindungen wie Titanocendichlorid

f) Amsacrin, Dacarbazin, Estramustin, Etoposid, Hydroxycarbamid, Mitoxanthron, Procarbazin, Temiposid

g) Alkylamidophospholipide (beschrieben in J.M. Zeidler, F. Emling, W. Zimmermann und H.J. Roth, Archiv der Pharmazie, 324 (1991), 687)

h) Etherlipide wie Hexadecylphosphocholin, Ilmofosin und Analoga, beschrieben in R. Zeisig, D. Arndt und H. Brachwitz, Pharmazie 45 (1990), 809-818.

i) Taxane wie z.B. Paclitaxel.

Die konzentrierten Lipidpartikeldispersionen eignen sich wie oben ausgeführt besonders wegen ihres geringen Wassergehaltes zur Herstellung diverser Arzneiformen wie z.B. Granulate (z.B. Abfüllung in Sachets), Tabletten, Pellets, Kapseln, Trocken-

produkte wie Lyophilisate und sprühgetrocknete Produkte. Essentieller Vorteil ist, daß nur geringe Wassermengen entfernt werden müssen. Dies reduziert Prozeßzeit, Kosten und vor allem kommt es aufgrund geringerer Prozeßzeit auch zu weniger Aggregation von Partikeln.

Weiterhin können die konzentrierten Lipidpartikeldispersionen aufgrund bereits ausreichend hoher Viskosität direkt als topische Arzneiform eingesetzt werden (z.B. Gel) oder nach Zusatz von viskositätserhöhenden Substanzen oder flüssiger öliger Phase.

Die Dispersionen können, gegebenenfalls nach Verdünnen mit Wasser, mit handelsüblichen Geräten versprüht werden (z.B. nasale Applikation) oder als Aerosol vernebelt werden, z.B. mit einem Pariboy (Beispiel 9) oder HaloLite™ (Firma Medic-Aid, England). Weitere Einsatzmöglichkeit ist die Herstellung parenteraler Arzneiformen, insbesondere wenn das zu applizierende Volumen minimal gehalten werden soll. Kleine Volumina können aufgrund der hohen Konzentration an Lipidpartikeln realisiert werden. Die Lipidpartikel können aseptisch produziert oder nachträglich mit üblichen Verfahren sterilisiert werden.

Weitere Wirkstoffe zur Einarbeitung in die erfindungsgemäßen Lipidpartikel sind Duftstoffe jeglicher Art, natürlichen, synthetischen oder halbsynthetischen Ursprungs. Als Beispiele dienen ätherische Öle wie Zitronenöl (Beispiel X1), Rosenöl, Lavendelöl, Bergamottöl, Melissenöl, Nelkenöl, Zimtöl, Orangenöl, Jasminöl, Rosmarinöl, Anisöl, Pfefferminzöl, Sandelholzöl oder Ylang-Ylang-Öl, deren isolierte Inhaltsstoffe wie z.B. 1,8-Cineol, Menthol, Terpinhydrat, Limonen, α-Pinen, Eugenol sowie Parfüms, insbesondere Parfümöle. Eingesetzt werden können alle auf dem Markt befindlichen Parfüms, z. B. Allure (Beispiel X2), Coco, Egoiste, Chanel No. 5, 19, 22 von Chanel, Miss Dior, Dune, Diorissime oder Fahrenheit von Dior, Roma, Laura, Venezia von Laura Biagotti, L'air du temps von Nina Ricci, Chalimar von Guerlain, Tresor von Lancome, Gio von Armani, Escape, Obsession, CK One, CK be,

Eternity von Calvin Klein, Berlin, Joop, Rococo, All about Eve, What about Adam, Nightflight von Joop, KL, Lagerfeld, Jako von Karl Lagerfeld, Extreme von Bulgari.

Neben Duftstoffen mit angenehmem Duft können auch Duftstoffe mit abstoßender Wirkung eingearbeitet werden, z.B. Repellents. Duftstoffe mit abstoßender Wirkung können z.B. als Warnstoffe (Schutz vor versehentlicher oraler Einnahme des Produktes) oder als Repellents, z.B. gegen Insekten eingearbeitet werden. Beispiele für natürliche Repellents sind Citrusöle, Eukalyptusöl und Campher, Beispiele für synthetische Repellents sind N,N-Diethyltoluamid (DEET), Dibutylphthalat, Dimethylphthalat, 2-Ethyl-1,3-hexandiol.

Weitere Duftstoffe sind die sog. Lockstoffe wie z.B. Pheromone. Lipidpartikel mit Lockstoffen können z.B. Einsatz in Kosmetika oder in Insektenvernichtungsmittel finden. Beispiele für Pheromone sind Androstenon und Androstenol; insbesondere werden menschliche Pheromone verwendet.

Zur Insektenvernichtung oder Abtötung von Kleinlebewesen (z.B. Flöhe, Läuse) können die Lipidpartikel neben Lockstoffen gleichzeitig auch als Wirkstoff Gifte enthalten. Alternativ können Lockstoff-haltige Lipidpartikel mit Lipidpartikeln gemischt werden, die Gift enthalten. Neben Giften, die eine orale Aufnahme durch das Insekt/Kleinlebewesen verlangen, kommen auch Kontaktgifte zum Einsatz. Aufgrund ihres lipophilen Charakters kommt es z.B. zur Adhäsion der Lipidpartikel am lipophilen Chitinpanzer von Insekten, das Kontaktgift diffundiert aus den anhaftenden Partikeln in das Insekt. Beispiele für Gifte sind chlorierte Kohlenwasserstoffe wie γ-Hexachlorcyclohexan, Pyrethrine, Pyrethroide, Alkylphosphate wie Paraoxon, Parathion, Fenthion, Dichlorvos und Carbaminsäureester wie Butoxicarboxim, Bendiocarb, Methomyl, Proxopur.

Bei der Einarbeitung öliger Duftstoffe stellen diese Öle die flüssige Lipidkomponente in den Lipidpartikeln dar, das heißt der flüssige Duftstoff wird mit einem bei Raumtemperatur festen Lipid gemischt, zusätzlich können noch ein oder mehrere flüssige Lipide zugemischt werden. Duftstoffe können auch in einem flüssigen Lipid gelöst und anschließend zur Partikelherstellung mit festem Lipid verschnitten werden. Alternativ ist auch Lösung im geschmolzenen festen Lipid möglich.

Durch Einarbeitung der Duftstoffe in die Lipidpartikel kann deren Freisetzung kontrolliert werden, insbesondere kann kontrolliert eine verlängerte Freisetzung erzielt werden (prolonged release). So setzen Produkte auf der Basis von Emulsionen (öliger Duftstoff in Wasser emulgiert, Duftstoff in der Ölphase einer O/W-Emulsion gelöst) den Duftstoff relativ schnell frei. Das Produkt verliert seine Duftwirkung. Einarbeitung in die Lipidpartikel reduziert die Abgabe an Duftstoffen und verlängert somit die Produktwirksamkeit (Beispiele 18 und 19).

Anwendungsbeispiele für angenehme Duftstoffe sind kosmetische Produkte (Lotionen, After Shaves etc.), pharmazeutische Produkte (Steigerung der Akzeptanz beim Patienten) sowie Produkte für Hygiene- und Sanitärbereich (z.B. Beduftung von Räumen über einen längeren Zeitraum).

Weitere Wirkstoffe zur Einarbeitung in die erfindungsgemäßen Lipidpartikel sind Marker (Label) unterschiedlicher Art. Beispiele für derartige Markierungsstoffe sind radioaktive Substanzen, zum Beispiel jodierte Lipide (jodiert z. B. mit Jod 131, Jod 123) sowie lipophile Indiumverbindungen (z. B. Indium-111Oxin (8-Hydroxy-Chinolin)) sowie Technetium 99m, welche molekular eingebunden oder komplexgebunden oder adsorbiert sind. Derartige Partikel können zur Gammaszintigraphie eingesetzt werden, z. B. nach intravenöser Injektion zur Markierung von Knochenmark und Leber. Andere Marker sind farbige Substanzen (Farbstoffe) oder fluoreszierende Substanzen (Fluoreszenzfarbstoffe).

Ein Beispiele für farbige Substanzen ist Sudanrot. Beispiele für fluoreszierende Substanzen sind z. B. Nile red und Fluorescein. Generell können mit Markern versehene Lipidpartikel sowohl zur in-vitro Diagnostik als auch in-vivo Diagnostik eingesetzt werden. Beispiele für in-vitro Diagnostik sind die Charakterisierung von Zellinien, z. B. Bestimmung der Phagozytoseaktivität nach Differenzierung einer Zellinie in eine Makrophagenlinie. Ebenso können diese Partikel in diagnostischen Kits verwendet werden. Beispiele für in-vivo Diagnostik sind die Markierung von Lymphknoten. Hierzu werden die Partikel in der Nähe von Lymphknoten injiziert, es erfolgt Drainage in die Lymphknoten und Anfärbung. Ein weiteres Beispiel ist die Markierung von Körperhöhlen und Analytik mit Fluoreszenzspektroskopie.

Die erfindungsgemäßen Lipidpartikel können auch ohne Einarbeitung von Wirkstoffen als Diagnostika in der Magnetresonanztomographie (MR) eingesetzt werden. Obwohl durch die Einführung der Magnetresonanztomographie die bildgebende abdominale Diagnostik entscheidend verbessert werden konnte, ist die sichere Abgrenzung des Gastrointestinaltraktes von normalem oder pathologischen Umgebungsgewebe auch heute noch oft schwierig oder unmöglich. MR-Aufnahmen sind prinzipiell ohne Kontrastmittel möglich, die Signalintensitäten und damit die Stärke des Kontrastes werden jedoch durch die Relaxationszeit beeinflußende T1- und T2-Kontrastmittel verbessert. Um die Abgrenzung der Gewebestrukturen zu verbessern, wurden unterschiedliche Substanzen als Kontrastmittel vorgeschlagen. Prinzipiell läßt sich dabei eine Einteilung in negative Kontrastmittel (Magnetite) und positive Kontrastmittel (z.B. Magnevist) vornehmen. Alle bisher getesteten Substanzen können den Anforderungskatalog (niedriger Preis, gute Akzeptanz und Verträglichkeit, fehlende Toxizität, keine Induktion von Bewegungsartefakten, Resistenz gegenüber pH, homogene Verteilung im gesamten Gastrointestinaltrakt, gutes Anschmiegen an die Darmwand, Konrastgebung in allen Pulssequenzen) nur bedingt erfüllen. SLN sind durch ihren hohen Fettanteil orale T1-MR Kontrastmittel. Vorteile sind niedriger Preis, gute Akzeptanz

(Geschmack, Verträglichkeit), Verträglichkeit, fehlende Toxizität (physiologische Lipide), homogene Verteilung im Gastrointestinaltrakt und gutes Auskleiden der Darmwand (Partikelgröße).

Von den mittels Bruker minispec pc120 getesteten SLN Dispersionen eignen sich z. B. Witepsol H15 (Hartfett C12-C18) und Witepsol E85 (Hartfett C12-C18) wegen ihrer Beeinflussung der T1-Relaxationszeiten als MR Kontrastmittel.

Als Marker können in die erfindungsgemäßen Lipidpartikel auch Magnetite (Fe_2O_3, Eisenoxide) eingearbeitet werden. Insbesondere werden kleine Eisenoxidpartikel im Bereich ca. 1 bis 3 nm in die Lipidmatrix eingearbeitet. Sie können ebenfalls für die Magnetresonanztomographie als Kontrastmittel verwendet werden.

Die oben beschriebene Umwandlung von Lipiden der Lipidpartikelmatrix in die hochgeordnete stabile β-Modifikation führt zu einer physikalischen Destabilisierung, d.h. zu Partikelaggregaten (über z.B. Feststoffbrückenbildung). Dies wird bei den erfindungsgemäßen flüssig-fest Partikeln dadurch verhindert, daß ein Teil des Lipids in einem hoch ungeordneten Zustand sich befindet, d.h. flüssiger Zustand/Schmelze (z.B. Miglyol, Beispiel 12) oder in einem de facto flüssigen Zustand (α-Modifikation). Die α-Modifikation besitzt eine geringe Packungsdichte (K. Thoma, P.Serno, D. Precht, Röntgendiffraktometrischer Nachweis der Polymorphie von Hartfett, Pharm. Ind 45, 420-425, 1983), die Fettsäurereste können relativ frei oszillieren, so daß der Zustand ähnlich einer Schmelze ist (L. Hernqvist, Crystal structures of fats and fatty acids, in: N. Garti, K. Sato, Crystallisation and polymorphism of fats and fatty acids, Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 97-138, 1988).

Die Erfindung nutzt auch aus, daß bei komplex zusammengesetzten Fetten (z.B. Hartfett) auch unterhalb des Schmelzpunktes ein gewisser Anteil in der flüssigen Form vorliegt (I. Hassan, Phasenverhalten langkettiger Glyceride, Dissertation, Christian-

Albrechts-Universität Kiel, 1988). Bisheriges Problem war jedoch, daß dieser flüssige Anteil die Umwandlung der metastabilen in die stabile β-Modifikation fördert (J. Schlichter-Aronhime, N. Garti, Solidification and polymorphism in cacoa butter and the blooming problems, in: N. Garti, K. Sato, Crystallisation and polymorphism of fats and fatty acids, Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 363-392, 1988; H. Yoshino, M. Kobayashi, M. Samejima, Influence of fatty acid composition on the properties and polymorphic transition of fatty suppository bases, Chem. Pharm. Bull. 31, 237-246, 1983). In der vorliegenden Erfindung wurde überraschend gefunden, daß

a) dieser Übergang bei entsprechender Zusammensetzung der Partikelformulierung (z.B. Beispiel 13) nicht eintritt oder

b) bei bestimmter Zusammensetzung der Partikelformulierung beschleunigt eintritt (Beispiele 14-16), was erfindungsgemäß zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen benutzt werden kann.

Die Ausbildung der stabilen βi/β-Modifikation führt zum unerwünschten Effekt, der Verdrängung von in die Partikelmatrix inkorporierten Wirkstoffen (sog. drug exclusion). In den Lipidpartikeldispersionen bilden sich Wirkstoffkristalle. Beim Übergang vom ungeordneten Zustand (flüssige bzw. flüssigkeitsähnliche α-Modifikation) in die stabilere βi/β-Modifikation verringert sich die Anzahl flüssiger Bereiche mit gelöstem Arzneistoff und die Anzahl der Gitterdefekte (und damit die Möglichkeit zur Unterbringung von Wirkstoffmolekülen in der Lipidmatrix). Es bilden sich perfekte Kristalle, der Wirkstoff wird rausgedrängt. Dies ist besonders ausgeprägt bei reinen monoaciden Triglyceriden, die hochkristalline feste Lipidpartikel bilden (Westesen, K., Bunjes, H., Koch, M.H.J., Physicochemical characterisation of lipid nanoparticles and evaluation of their

drug loading capacity and sustained release potential, J. Control. Release 48, 223-236, 1997).

Die erfindungsgemäßen fest-flüssig Lipidpartikel bleiben auch in hochkonzentrierten Dispersionen als individuelle Partikel erhalten, sie weisen nach Herstellung (z.B. Beispiel 6) aber auch nach Lagerung einen flüssigen bzw. α-Anteil auf (Beispiel 13). Der flüssige Anteil kann durch Zumischung von flüssigen Lipiden (Öle, z.B. Triglyceride wie Miglyole) zu festen Lipiden gezielt erhöht werden. Geringe Mengen an Öl können im festen Lipid gelöst werden (d.h. molekulardispers verteilt). Bei Überschreitung der Öllöslichkeit im festen Lipid kommt es zu Ansammlungen ungelöster Ölmoleküle, es bilden sich Kompartimente mit flüssigem Öl im Nanometerbereich (sog. Nano-Compartimente). Neben Fehlstellen im Lipidgitter von weniger perfekter β'-Modifikation kann sich hier in den flüssigen Nano-Compartimenten Wirkstoff in gelöster Form einlagern. Es entsteht somit ein Carrier, der aus einer festen Lipidmatrix mit inkorporierten Nano-Compartimenten aus flüssigem Lipid besteht, der Nano-Compartiment-Carrier (NCC). Konservierung von möglichst viel Lipid in ungeordneter Form in diesem Nano-Compartiment-Carrier und Hemmung der Bildung von βi/β-Modifikation (d.h. Vermeidung der Bildung eines festen Lipidnanopartikels) fördert die Wirkstoffinkorporation.

Durch Mischung von flüssigen und festen Lipiden erhalten die erfindungsgemäßen Partikel eine besondere innere Struktur mit erhöhter Unordnung (flüssige Kompartimente, flüssig-kristalline Anteile, amorphe Strukturen) und sind nicht mehr vollständig kristallin.

Die Kristallinität der Partikel wird ermittelt durch Vergleich ihrer Schmelzenthalpie mit der Schmelzenthalpie der Bulkware des eingesetzten festen Lipids in seiner kristallinen lagerstabilsten Modifikation, der β-Form (= 100 % Kristallinität). Die Bestimmung der Schmelzenthalpie der erfindungsgemäßen Partikel erfolgt direkt nach der Herstellung mit Differential Scanning Calorimetry

(DSC) im Vergleich zur Bulkware. Berechnung der Schmelzenthalpie der Partikel im Prozent der Schmelzenthalpie der Bulkware ergibt die Kristallinität in Prozent bzw. den Kristallinitätsindex (z.B. 80 % Kristallinität entspricht dem Kristallinitätsindex 0,80, s.u.).

Vollständig kristallin sind Partikel mit einem Kristalinitätsindex von 1,0, überwiegend kristallin mit einen Kristallinitätsindex von 0,50 oder höher. Überwiegend nicht-kristalline Partikel haben einen Kristallinitätsindex kleiner als 0,50, bei nahezu vollständig röntgenamorphen Lipidpartikeln geht der Kristallinitätsindex gegen Null. Überwiegend kristalline Partikel und überwiegend nicht-kristalline Partikel sind alle teilkristallin, da zumidnest ein Teil der Matrix kristallin vorliegt.

Die Hemmung der Ausbildung der stabilen β_i/β-Modifikation kann dadurch erzielt werden, daß – wie oben ausgeführt - ungeordnetes Lipid (= ohne feste, hochgeordnete Kristallstruktur) bei teilkristallinen Partikeln aufgrund eines flüssigen Anteils vorhanden ist. Flüssige Lipide werden mit festen Lipiden gemischt, wobei in den meisten Fällender der flüssige Anteil weniger als 50% beträgt. Alternativ kann die erforderliche fehlende Kristallinität auch durch gezielte Herstellung von amorphen Partikeln realisiert werden. Amorphe Strukturen zeigen keine Kristallinität. Die Partikel bilden sich aus, wenn wie oben beschrieben ein festes und flüssiges Lipid gemischt werden, wobei der Anteil des flüssigen Lipids zur Ausbildung dieser Partikel in der Regel mindestens 50 % beträgt und bis 99% ansteigen kann. Das Öl wird quasi verfestigt unter Vermeidung der Ausbildung einer geordneten kristallinen Struktur. Die gebildeten Partikel sind somit ebenfalls teilkristallin (überwiegend nicht-kristallin), bei Temperatur von 21° C halbfest bis fest und röntgenamorph.

Diese Partikel stehen somit im Widerspruch zu in der Literatur beschriebenen Lipidpartikeln hergestellt

a) alleinig aus festen Lipiden oder
b) Partikeln, die überwiegend kristallin sind.

Durch Eldem et al. (Eldem, T:, et al., Optimization of spray dried and congealed lipid micropellets and characterisation of their surface morphology by scanning electron microscopy, Pharm. Res. 8, 47 – 51, 1991) sind Mikropartikel aus festen Lipiden bekannt, die durch Sprühtrocknung oder -erstarrung hergestellt werden. Das Matrixmaterial dieser Partikel besteht ausschließlich aus festen Lipiden. US-A-5 188 837 (Domb A., Lipospere for controlled delivery of substances, 1993) beschreibt Lipid-Mikrosphären, die aus festen Lipid (z.B. einem Wachs) bestehen und mit einer Phospholipidschicht bedeckt sind. Tsutsumi et al. (J. Soc. Cosmet. Chem. 30, 345 – 356, 1979) beschreiben kristalline Mikropartikel aus Hartparaffin, die aber physikalisch instabil sind. Erst als Nanopartikel kann eine ausreichende physikalische Stabilität dieser Hartparaffin Partikel erzielt werden (de Vringer, T., Topical preparations containing a suspension of solid lipid particles, European patent application 0 506 197 A1, 1992). Diese und andere Nano- oder Mikropartikeln aus Lipiden sind stets überwiegend kristallin (z. B. in der α oder β' Kristallmodifikation). Aufgrund der Kristallinität dieser Partikel ist das Aufnahmevermögen für Wirkstoffe zumeist begrenzt (Westesen, K., et al., Physicochemical characterisation of lipid nanoparticles and evaluation of their drug loading capacity and sustained release potential. J. Control. Rel. 48, 223 – 236, 1997).

Die Mischung von flüssigen und festen Lipiden führt zu ungeordneten Strukturen mit verbesserter Wirkstoffinkorporation, wobei

a) bei einem flüssigen Lipidanteil (Öl) unterhalb von 50% sich vorwiegend ungeordnete flüssige Bereiche (Nano-Compartimente) sich innerhalb eines festen Partikels ausbilden,

b) bei einem flüssigen Lipidanteil von 50% oder mehr das flüssige ungeordnete Lipid durch das feste Lipid verfestigt wird (verfestigtes Öl).

Kennzeichnend für die Erfindung ist, daß ungeordnete und lagerstabile Strukturen durch Zumischung flüssiger Lipide erzeugt werden, die zu teilkristallinen oder überwiegend nicht-kristallinen Partikeln führen, mit halbfestem oder festem Aggregatzustand.

Verfestigte Öle sind aus der DE 197 07 309 A1 bekannt (Clermont-Gallerande, H., Feste kosmetische Zubereitung auf Basis verfestigeter Öle, 1998). Allerdings sind diese Zubereitungen wasserfrei und stellen keine Dispersion dar. Vielmehr wird dieses Produkt in Stiftform angewandt.

Eine Teilaufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Trägersysteme zur Verfügung zu stellen, die aus Lipiden mit physiologischer Verträglichkeit bestehen. Diese Trägersysteme sollen ein hohes Aufnahmevermögen für Wirkstoffe aufweisen und sich im Laufe der Lagerung nicht substantiell verändern.

Es war somit überraschend und für den Fachmann nicht vorherzusehen, daß die Verwendung spezieller Suspensionen, die als wesentliche Bestandteile flüssige Öle aufweisen, welche durch z. B. Wachse amorph verfestigt sind, gemäß Anspruch 1 die Lösung dieser Aufgabe darstellen würde.
Bevorzugte Ausgestaltungen dieses Trägersystems sind wiederum Gegenstand der Unteransprüche.

Der Begriff Suspension bzw. Dispersion wird hier als Überbegriff in seinem weitesten Sinne verwendet und beschreibt die Verteilung einer diskontinuierlichen Phase in einer kontinuierlichen Phase. Die diskontinuierliche Phase kann dabei halbfest, teilweise fest oder fest vorliegen und ist teilkristallin bzw. überwiegend nicht-kristallin. Die kontinuierliche Phase kann flüssig, halbfest oder fest, nicht aber gasförmig, sein.

Die Ölphase des Trägersystems enthält mindestens zwei Komponenten. Der erste essentielle Bestandteil ist ein flüssiges Öl. Der Schmelzpunkt dieses Öls liegt unter 4 °C. Bevorzugte Öle sind Verbindungen von kurzkettigen (weniger als 14 Kohlenstoffatome) Fettalkoholen. Hierzu gehören unter anderem Isopropylmyristat, -palmitat, -stearate, Octyldodecanol, C_{6-14} Dicarbonsäurediester des Isopropylalkohols, C_{14-20} verzweigtkettige, aliphatische Fettalkohole, C_{6-14} Fettsäuretriglyceride und –diglyceride, C_{12-16} Oktanoate, Tridecylsalicylate und Öle der Crodamol® Gruppe.

Der zweite essentielle Bestandteil der Ölphase ist ein lipophiler, verfestigender Stoff, welcher bei 37 °C fest ist. Dieser wird insbesondere aus der Gruppe der Lipide mit einem Schmelzpunkt über 40 °C und gegebenenfalls der lipophilen Gelbildner (z. B. hydrophobe Polymere) gewählt. Geeignete Stoffe sind Ester langkettiger Fettalkohole mit langkettigen Fettsäuren, Wachse, bestimmte Glyceride und langkettige Fettalkohole, jeweils mit einem Schmelzpunkt über 40°C. Insbesondere wird dieser Stoff aus der Gruppe Carnaubawachs, Hydroxyoctacosanylhydroxystearat, chinesischer Wachs, Cetylpalmitat, Bienenwachs und ähnlicher Wachse gewählt. Weitere Beispiel für diese verfestigende Stoffe sind C_{20-40} Di- und Triglyceride, auch solche die ungesättigte Fettsäuren enthalten, C_{20-40} Fettalkohole, C_{20-40} Fettamine und deren Verbindungen, Sterole.

Das flüssige Öl und das strukturierende Agens werden bevorzugt in einem Verhältnis von 99 + 1 bis 50 + 50, insbesondere in einem Verhältnis von 95 + 5 bis 80 + 20, gemischt. Die Mischung aus polarem Öl und strukturierendem Agens ist, nach gemeinsamen Erwärmen der Komponenten auf 90 °C und anschließendem Abkühlen unter Rühren auf Umgebungstemperatur, bei 21 °C halbfest oder fest. Bei der Mischung handelt es sich überwiegend um einen amorphen, nicht-kristallinen Feststoff oder halbfesten Stoff. Der Begriff Feststoff wird hier nach Bauer et al. (Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1993, Seite 43) wie folgt definiert:

BNSDOCID: <WO__0067728A2_I_>

"Feststoffe sind formstabile, unter dem Einfluß mäßiger mechanischer Kräfte elastische Körper". Halbfeste Stoffe "zeichnen sich dadurch aus, daß sie nur eine begrenzte Formstabilität besitzen" (Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 4. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1993, Seite 253). Der amorphe Zustand wird dadurch nachgewiesen werden, daß die Mischung keine oder nur sehr schwache oder breite Röntgenreflexe im Vergleich zu der kristallinen Referenzsubstanz Cetylpalmitat aufweist. Die Abwesenheit von kristallinen Anteilen kann unter anderem durch Verwendung eines Mikroskops mit polarisiertem Licht sichtbar gemacht werden. Hierbei leuchten im allgemeine kristalline Bereiche auf, während amorphe oder flüssige Bereiche dunkel bleiben. Die Mischung sollte also unter dem Mikroskop mit polarisiertem Licht bevorzugt keine leuchtenden Bereiche aufweisen. Die Kristallinität in der Mischung kann auch mit einem dynamischen Differenz-Wärmestromkalorimeter (differential scanning calorimetry, DSC) ermittelt werden. Der Kristallinitätsindex (KI) kann als Verhältnis der Kristallinität der Rohware und der Kristallinität der Mischung der beiden Komponenten definiert werden. Die Kristallinität wird hierbei durch die Höhe des Schmelzpeaks (z. B. in mW) pro Gramm des kristallinen Lipides bestimmt. Diese Höhe des Schmelzpeaks des Rohmaterials des verfestigenden Agens wird mit "Roh" bezeichnet und die Höhe des Schmelzpeaks in der Mischung mit "Mix" bezeichnet:

$$KI = \frac{Mix}{Roh}$$

Der Kristallinitätsindex ist vorteilhaft unter 0,5.

Die Ölphase kann Mischungen der genannten Komponenten und neben den genannten zwei essentiellen Komponenten weitere lipophile Stoffe enthalten, solange die resultierende Mischung, nach gemeinsamen Erwärmen der Komponenten auf 90 °C und anschließendem Abkühlen unter Rühren auf Raumtemperatur, fest oder halbfest ist und überwiegend amorph bleibt. Beispiele weitere Komponenten sind

lipophile Arzneistoffe und kosmetische Inhaltsstoffe, pflanzliche und natürliche Öle und Fette, lipophile Antioxidantien, Sonnenschutzmittel, ätherische Öle, Parfüme, Pflanzenextrakte usw.

Ein dritter essentieller Bestandteil des erfindungsgemäßen Trägersystems ist Wasser oder eine mit Wasser mischbare Flüssigkeit. In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält die Wasserphase einen gelbildenden, strukturierenden Zusatz, wodurch die Wasserphase halbfest wird und über eine Fließgrenze von 5 Pa oder darüber bei 21 °C verfügt (ermittelt z. B. mit einem Rheometer). Geeignete strukturierende Zusätze sind hydrophile Polymere, gewisse anorganische Gelbildner und amphiphile Stoffe. Beispiele für Polymere sind Alginate, Zellulosederivate, Xanthan Gummi, Stärke und -derivate. Beispiele für anorganische Gelbildner sind Aerosil® Typen und Bentonite. Beispiele für amphiphile Stoffe mit viskositätserhöhender Wirkung sind Glycerolmonostearat und Poloxamer 127. Bevorzugte strukturierende Agenzien sind polyelektrolytische Polymere wie z. B. Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose oder Carrageenan.

Die Wasserphase kann weitere Zusätze enthalten wie z. B. hydrophile oder amphiphile Arzneistoffe oder kosmetische Inhaltsstoffe, wasserlösliche Antioxidantien, Konservierungsmittel, Feuchthaltemittel oder Pflanzenextrakte.

Desweiteren enthält die Suspension notwendigerweise Stoffe, welche die physikalische Stabilität der Suspension erhöhen. Dies können die bereits oben genannten gelbildende Polymere oder amphiphile Substanzen (Emulgatoren) sein. Geeignete Emulgatoren sind Myristyl-, Cetyl-, Stearylalkohol, Polysorbate, Sorbitanester, Blockpolymere (z. B. Poloxamere), Glycerolmonofettsäureester (z. B. Glycerolmonostearat), Ester von Polycarbonsäuren und Fettalkohole, Mono- und Diglyceride von Fettsäuren verestert mit Milchsäure, Zitronensäure oder Weinsäure (z. B. Glycerolstearatcitrat). Vorteilhaft ist die Verwendung einer Kombination aus mindestens zwei Emulgatoren. Dabei sollte ein Emulgator geladen

sein (positiv, negativ oder ampholytisch). Beispiele hierfür sind Glycerolstearatcitrat und quartäre Ammoniumverbindungen (z. B. Cetylpyridiniumchlorid).

Die Ölphase, Wasserphase und die Suspensionsstabilisatoren werden gemischt, um eine innige Verteilung der Ölphase in der kontinuierlichen Wasserphase zu erzielen. Die Größe der Öltröpfchen liegt typischerweise zwischen 1 µm und 100 µm. Die kontinuierliche Wasserphase der Suspension kann z. B. durch ein rasches Lösungsvermögen für hydrophile Farbstoffe oder durch die Mischbarkeit mit Wasser charakterisiert werden. Der Anteil der Wasserphase an der gesamten Suspension liegt vorteilhaft bei 40 – 95 %.

Die Lipidpartikel mit einem großen oder überwiegend flüssigen Anteil in der Lipidmischung (i.d.R. > 50%) werden an den Beispielen 21 bis 26 näher erläutert.

Durch kontrolliert induzierten Übergang (Kristallisation) in die stabilen β-Modifikationen von Lipiden kann der Wirkstoff nach Wunsch freigesetzt werden (Beispiele 14-16). Reize zur Auslösung dieses Übergangs sind Zugabe von Elektrolyten, Temperaturerhöhung oder Entzug von Wasser aus der NCC Dispersion.

Ein Beispiel für Wasserentzug ist das Trocknen von Partikeldispersionen nach topischer Applikation auf der Haut. Induktion von Modifikationsübergang und Wirkstofffreisetzung kann bei ausreichend sensitiven Systemen bereits durch die auf der Haut vorhandenen Elektrolyte erfolgen. Dies ist von besonderem Interesse für Wirkstoffe wie Cyclosporin (Beispiel 6), die nach topischer Applikation eine zu geringe Penetration in die Haut haben um z.B. Psoriasis erfolgreich therapieren zu können. Im Vergleich zu anderen partikulären Trägern, bei denen die Freisetzung auf reiner Diffusion basiert, wird bei NCC der Wirkstoff aktiv aus dem Carrier transportiert. Treibende Kraft ist die induzierte Bildung von perfekt kristallinen Partikeln,

in denen kein Platz mehr für Wirkstoffmoleküle ist. Der Arzneistoff (z.B. Cyclosporin) wird in die äußere Phase gedrängt (z.B. Wasser der NCC-haltigen Lotion oder Creme), in der er gering löslich ist. Als Folge kommt es zu einer Übersättigung der Wasserphase mit Arzneistoff und es entsteht folglich ein erhöhter Diffusionsdruck des Arzneistoffes in die Haut (= Erhöhung der thermodynamischen Aktivität des Wirkstoffes) (Abb. 13). Somit eignen sich die NCC insbesondere für Wirkstoffe mit Bioverfügbarkeitsproblemen, z.B. Cyclosporine (z.B. Cyclosporin A) und strukturell verwandte Moleküle. Als besonders geeignet für Cyclosporine erwiesen sich Mischungen aus festen Lipiden (z.B. Imwitor und Compritol) und flüssigen Lipiden (Ölen (z.B. Rizinusöl, Olivenöl, Maiskeimöl, Softigen, Isopropylmyristat, Octyldodecanol und Miglyole)).

Die erfindungsgemäßen Partikel können in hoher Feststoffkonzentration als Dispersion hergestellt werden. Somit vermeidet man die oben beschriebenen Nachteile bei der Verarbeitung bisheriger, niedrig konzentrierter Lipidpartikeldispersionen in andere Arzneiformen wie z.B. topische Arzneiformen und Kosmetika (Cremes), orale Arzneiformen (wie z.B. Tabletten, Pellets und Kapseln) sowie bei Parenteralia. Lipidpartikeldispersionen können nicht nur in Tabletten, Filmtabletten und Dragess eingearbeitet sondern auch auf diese aufgezogen werden. Hierzu werden die Tabletten oder Dragees mit Partikeldispersion besprüht (z.B. in einem Kugel-Coater (Glatt), Wurster Apparatur, Fluid Bed Dryer, Accela Cota) oder die Lipidpartikeldispersion wird in einem Dragierkessel zugegeben. Unbeladene Lipidpartikel können benutzt werden, um einen Schutzfilm zu erzeugen (z.B. gegen Sauerstoff und Luftfeuchtigkeit), einen Film zur Modulation der Arzneistoffliberation oder zum Polieren von Dragess und Filmtabletten. Wirkstoffbeladene Partikel könne eine separate Arzneistoffdosis kontrolliert freisetzen, z.B. Initialdosis.

Polieren von Dragees und Filmtabletten erfolgt bisher durch Zugabe von Wachskugeln (z.B. Carnaubawachs) oder durch Aufsprühen

von Wachsen in organischen Lösungsmitteln. Verwendung von Lipidpartikeldispersionen (Partikelgröße Mikro- bzw, Nanometer) ergibt im Vergleich zu Wachskugeln (Durchmesser z.B. 1 cm) eine feinere Verteilung des Lipids auf der Drageeoberfläche und vermeidet organische Lösungsmittel. Niedrig konzentrierte Lipidpartikeldispersionen sind zu diesem Zweck nicht einsetzbar, da aufgrund des hohen Wassergehaltes ein Anlösen z.B. der Drageeoberfläche eintreten kann. Die erfindungsgemäßen Partikeldispersionen zeichnen sich dagegen durch ihren relativ geringen Wasseranteil aus.

Bei Herstellung von Lipidpartikel in nicht-wäßrigen, bevorzugt öligen Medien und flüssigen Polyethylenglykolen (z.B. PEG 400 und PEG 600), können die Dispersionen direkt in Weich- oder Hartgelatinekapseln abgefüllt werden. Bei Herstellung in bei Raumtemperatur festem PEG (z.B. PEG 6000) kann das erstarrte Produkt (Dispersion von Lipidpartikeln in festem PEG) gemahlen und als Pulver in Hartgelatinekapseln abgefüllt werden.

Beispiele

Beispiel 1: Herstellung einer 40 % Lipidpartikeldispersion (Feststoffgehalt 45 %):

Die Zusammensetzung der Lipidpartikel-Dispersion war 40 % Cetylpalmitat, 5 % Saccharoseester S-1670 (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Tokyo, Japan) und Wasser auf 100 %. Lipid wurde auf 90 °C erhitzt und mit einem Rotor-Stator-Rührer (Ultra-Turrax, Janke & Kunkel, Deutschland) bei 8000 Umdrehungen pro Minute für 2 Minuten mit der heißen wäßrigen Lösung des Tensids gemischt. Die erhaltene Rohemulsion wurde dann in einem Micron LAB 40 bei 500 bar und 3 Zyklen bei 80 °C homogenisiert. Das Produkt war weiß und von cremiger Konsistenz. Nach Abkühlung und Kristallisation der Lipidnanopartikel wurde die Teilchengröße im Produkt ermittelt. Der Durchmesser betrug 246 nm, der Polydispersitätsindex 0,179 (Meßmethode: Photonenkorrelationsspektroskopie (PCS), Gerät: Zetasizer 4, Malvern Instruments, UK).

Beispiel 2: Herstellung einer 50 % Lipidpartikeldispersion (Feststoffgehalt 55 %):

Die Rezeptur von Beispiel 1 wurde verwendet, wobei der Lipidanteil von 40 % auf 50 % erhöht wurde. Herstellung und Homogenisation erfolgte wie in Beispiel 1. Das erhaltene Produkt wurde zur Bestimmung der Partikelgröße verdünnt, der PCS-Durchmesser betrug 325 Nanometer, der Polydispersitätsindex 0,190.

Beispiel 3: Herstellung einer 40 % Lipidpartikeldispersion (Feststoffgehalt 45 %) mit einem Rotor-Stator-Rührer:

Zusammensetzung der Lipidpartikel-Dispersion: 40 % Fett, 5 % Saccharoseester S-1670 (Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, Tokyo,

Japan) und Wasser auf 100 %. Es wurden 24 g wäßrige Tensidlösung auf 80 °C erhitzt, 4 g geschmolzenes Lipid zugegeben und für 2 Minuten mit einem Ultra-Turrax (Janke & Kunkel, Deutschland) bei 8000 Umdrehungen pro Minute für 2 Minuten dispergiert. Anschließend wurden erneut 4 g geschmolzenes Lipid zugegeben, Dispergierbedingungen wie vorher. Es erfolgte eine sukzessive Zugabe von jeweils 4 g geschmolzenes Lipid, bis der gesamte Lipidgehalt 40 % betrug. Nach Abkühlen und Kristallisation der Lipidpartikel wurde eine Partikelgrößenmessung in Wasser durchgeführt. Der Durchmesser 50 % betrug 12,25 µm (Meßmethode: Laserdiffraktometrie, Gerät: Mastersizer E, Malvern Instruments, UK). Gemessen wurde eine Volumenverteilungskurve.

Beispiel 4: Herstellung einer 70 % Lipidpartikeldispersion (Feststoffgehalt 75 %):

Es wurde die Rezeptur aus Beispiel 3 mit 5 % Saccharosester verwandt, der Lipidgehalt wurde jedoch von 40 % auf 70 % erhöht. Herstellung erfolgte wie in Beispiel 3, wobei jeweils sukzessive 4 g Lipid zugegeben wurden, bis die maximale Lipidkonzentration 70 % betrug. Nach Abkühlung wurde ein Durchmesser 50 % von 20,68 µm gemessen (Laserdiffraktometrie wie Beispiel 3).

Beispiel 5: Lagerstabilität der hochkonzentrierten Lipidpartikeldispersionen:

Die Dispersion aus Beispiel 1 wurde bei Raumtemperatur 14 Tage gelagert. Bestimmung der Partikelgröße mit PCS ergab einen Durchmesser von 243 nm und einen Polydispersitätsindex von 0,203. Es kam zu keinem signifikanten Partikelgrößenanstieg, die Dispersion ist in der hochkonzentrierten Form physikalisch stabil.

Beispiel 6: Herstellung einer arzneistoffhaltigen 50 % Lipidpartikeldispersion (Feststoffgehalt 55 %):

Die Zusammensetzung der Lipidpartikeldispersion war 48 % Imwitor 900, 2 % Cyclosporin A, 5 % Tween 80 und Wasser auf 100 %. Lipid und Arzneistoff wurden auf 90 °C erhitzt und mit einem Rotor-Stator-Rührer (Ultra-Turrax, Janke & Kunkel, Deutschland) bei 8000 Umdrehungen pro Minute für 2 Minuten mit der heißen wäßrigen Lösung des Tensids gemischt. Die erhaltene Rohemulsion wurde dann in einem Micron LAB 40 bei 500 bar und 3 Zyklen bei 80 °C homogenisiert.

Beipiel 7:

Die Cyclosporin-beladene Lipidpartikeldispersion wurde mit Differential Scanning Calorimetry (DSC) auf kristallinen Status untersucht. Die Messungen zeigen, daß die Lipidpartikel überwiegend in α-Modifikation vorliegen (Onset-Temperatur 51,5 °C, Peakmaximum 58,7 °C) während das reine Lipid vorwiegend β-Modifikation besitzt (Onset-Temperatur 54,2 °C, Peakmaximum 61,9 °C) (Abb. 5).

Beispiel 8: Herstellung einer 80 % Lipidpartikeldispersion (Feststoffgehalt 85%):

Die Rezeptur von Beispiel 1 wurde verwendet, wobei der Lipidanteil von 40 % auf 80 % erhöht wurde. Zuerst wurde eine 50 % Lipidpartikeldispersion analog Beispiel 1 hergestellt. Zum erhaltenen Produkt wurde sukzessive in Teilschritten jeweils 10 % Lipid unter Rühren mittels eines Rotor-Stator-Rührers bei 8000 Umdrehungen pro Minute bis zum Erhalt einer 80 % Lipidpartikel-Dispersion zugegeben. Nach Abkühlen wurde ein Durchmesser 99 % von 77,66 µm gemessen (Laserdiffraktometrie wie Beispiel 3).

BNSDOCID: <WO___0067728A2_I_>

Beispiel 9: Vernebelung einer 10 % Lipidpartikeldispersion mittels eines Pariboy (Paul Ritzau Pari-Werk GmbH, Starnberg, Deutschland):

Die Zusammensetzung der Lipidpartikel-Dispersion war 10 % Cetylpalmitat, 1,2 % Tego Care 450 und Wasser auf 100 %. Herstellung und Homogenisation erfolgte wie in Beispiel 1. Das erhaltene Produkt wurde mittels Pariboy vernebelt und das anfallende Aerosol in einem Becherglas aufgefangen. Der Durchmesser 50 % betrug 0,28 µm vor und 0,30 µm nach Vernebelung (Laserdiffraktometrie wie Beispiel 3).

Beispiel 10: Herstellung von flüssig-fest Partikeln mit Imwitor:

Die Zusammensetzung betrug 10 % Imwitor, 5 % Miglyol 812, 0,5 % Retinol, 2,5 % Miranol (Natriumcocoamphoacetat) und 82 % Wasser. Die Lipide Imwitor und Miglyol wurden im geschmolzenen Zustand bei 90 °C gemischt und dann Partikel wie in Beispiel 1 hergestellt. Der PCS-Durchmesser betrug 188 nm, der Polydispersitätsindex 0,266. Das Weitwinkelröntgendiffraktogramm (Abb. 5, links) belegt das überwiegende Vorliegen des Fettes im flüssigen Zustand (α-Modifikation).

Beispiel 11: Herstellung von flüssig-fest Partikeln mit Compritol:

Die Herstellung erfolgte wie in Beispiel 10, das Lipid Imwitor wurde durch Compritol ersetzt. Die Konzentration an Miranol betrug hier 1,5 %. Der PCS-Durchmesser betrug 225 nm, der Polydispersitätsindex 0,205.

Beispiel 12: Herstellung von flüssig-fest Partikeln mit unterschiedlichem Anteil an flüssigem Lipid:

Es wurden Compritol-Partikel wie in Beispiel 11 beschrieben hergestellt. Der Lipidanteil betrug konstant 15 % (festes Lipid Compritol + Öl Miglyol) in der wäßrigen Dispersion, wobei das Verhältnis Öl zu festem Lipid verändert wurde. Es wurden Partikel hergestellt mit 8,3 %, 16,7 %, 28 % und 38 % Ölanteil im Lipid (d.h. 91,7 %, 83,3 %, 72 % und 62 % Compritol). Bei niedrigem Ölanteil (8,3 %) in der Mischung löst sich das Öl überwiegend im festen Lipid (molekulardisperse Verteilung), es entstehen nur wenige Nanokompartimente aus flüssigem Öl. Molekulardispers verteiltes Öl kann nicht kristallisieren, Kristallisation und Freisetzung von Kristallgitterenergie tritt nur auf bei einer ausreichend großen Ansammlung von Molekülen (z.B. Nanokompartiment), daher ist die gemessene Schmelzenthalpie berechnet auf die insgesamt eingearbeitete Menge Öl weit unter dem theoretischen Wert von 12 J/g und nahe Null (Abb. 6, links). Bei Erhöhung des Ölanteils erreicht man die Grenze der Aufnahmefähigkeit der festen Lipidmatrix für Ölmoleküle, es bilden sich vorwiegend kleine Bereiche mit flüssigem Öl. Diese Nanokompartimente können kristallisieren und die Enthalpie steigt linear von 16,7 % bis 38 % Ölanteil an (Abb. 6).

Die Röntgendiffraktogramme der Partikel belegen, daß neben dem mit DSC nachgewiesenem flüssigen Lipid in α-Modifikation auch festes Lipid in der instabilen β'-Modifikation vorliegt (Peaks bei 0,38 nm und 0,42 nm spacing, Abb. 7).

Beispiel 13: Konservierung des flüssigen Anteils in Lipidpartikeln durch Hemmung der Transformation des Lipids in die stabile β-Modifikation:

20 Teile wäßrige SLN-Dispersion aus Beispiel 10 wurden durch Rühren in 80 Teile einer kosmetischen O/W Creme eingearbeitet

(Nivea Visage, Firma Beiersdorf, Hamburg, Germany). Nach 168 Tagen Lagerung bei Raumtemperatur zeigte das Röntgendiffraktogramm im Vergleich zum Tag nach der Herstellung keine Änderung (Abb. 5).

Beispiel 14: Kontrollierte Kristallisation des flüssigen Anteils und Überführung von α/β' in die stabile βi/β-Modifikation durch Elektrolyte:

Zu 20 Teilen der Imwitor Partikel aus Beispiel 10 werden 10 Teile Glycerol und 70 Teile Wasser zugesetzt. Zu dieser Mischung werden 0,4 % Carbopol 940 (Polyacrylsäure) als Gelbildner zugegeben und anschließend als Elektrolyt 0,1 % Natronhydroxid zugesetzt. Direkt nach Herstellung zeigen die flüssig-festen Lipidpartikel noch unverändert einen ausgeprägten flüssigen Anteil α-Modifikation (Abb. 8, links), der bei Einwirkung von Elektrolyt zu einem festen Lipidpartikel aus der stabilen βi/β-Modifikation wird (Abb. 8, rechts).

Beispiel 15: Kontrollierte Überführung von α/β' in die stabile βi/β-Modifikation durch Wasserentzug:

Eine Compritol-Partikeldispersion wurde wie in Beispiel 11 hergestellt, wobei das Miglyol 10 % Retinol enthielt. Zur Untersuchung der Freisetzung wurden 200 µl wäßrige SLN Dispersion in eine Durchfluß-Franz-Zelle (Crown Scientific, US-Sommerville) eingebracht (Akzeptormedium: isotonischer Phosphatpuffer pH 7,4, Flußrate Medium: 1,0 ml/h, Temperatur: 37 °C, Membran: Cellulosenitratfilter getränkt mit Isopropylmyristat). Die Röntgendiffraktogramme zeigen daß die Verdunstung von Wasser zu einer Ausbildung eines festen Lipidpartikels mit stabiler βi-Modifikation führt (Abb. 9, Peak bei 0,46 nm spacing). Mit zunehmender Überführung in ein festes Partikel mit weniger Kristallfehlstellen wird zunehmend mehr Arzneistoff aus dem Partikel

verdrängt, das heißt die Freisetzung (Arzneistoff-Flux) nimmt mit der Zeit (= zunehmendem Kristallisationsgrad) zu (Abb.10). Zum Vergleich wurde eine Nanoemulsion mit vergleichbarer Tropfen größe hergestellt, indem Compritol im Herstellungsgang durch Miglyol ersetzt wurde (PCS-Durchmesser: 186 nm, PI 0,113).

Beispiel 16:

Mit Retinol-beladene Partikel wurden wie in Beispiel 15 beschrieben hergestellt. Zu 20 Teilen der Partikeldispersion wurden 10 Teile Glycerol und 70 Teile Wasser zugesetzt. Zu dieser Mischung wurden 0,5 % Xanthan Gum zugegeben. Das gebildete Hydrogel wurde wie in Beispiel 15 in der Franz-Zelle untersucht. Durch Wasserverdunstung bildete sich auch im Hydrogel die stabilere βi-Modifikation (Abb. 11), der Arzneistoff wurde zunehmend stärker aus der Lipidmatrix verdrängt und der Flux (Arzneistofffreisetzung) stieg mit der Zeit an (Abb. 12).

Beispiel 17: Herstellung einer Dispersion zum Polieren von Dragees:

Lipidpartikel auf der Basis von Carnaubawachs wurden durch Hochdruckhomogenisation hergestellt (31 % Carnaubawachs, 3 % Tensid, Wasser). Herstellung erfolgte mit einem Micron LAB 40 bei 95 °C, 500 bar und 3 Zyklen. Der PCS-Durchmesser betrug 420 nm, der Polydispersitätsindex lag bei 0,185.

Beispiel 18: Prolongierte Wirkstofffreisetzung von Zitronenöl aus Stearinsäurepartikeln im Vergleich zu Miglyol-Emulsionen:

Es wurde eine Lipidpartikeldispersion bestehend aus 10 % (m/m) Stearinsäure, 1% (m/m) Zitronenöl, 1,2 % (m/m) Tween® 80 und

Wasser durch Hochdruckhomogenisation hergestellt. Die Mischung von Lipid und Emulgator wurde bei 75 °C geschmolzen und in der wäßrigen Lösung mit einem Ultra-Turrax T25 mit Dispergierwerkzeug S25, Janke und Kunkel, dispergiert (8000 rpm, für 1 Minute). Die erhaltene Rohemulsion wurde dann mit einem APV Gaulin LAB 40 Homogenisator bei 500 bar mit 3 Zyklen bei 75 °C homogenisiert. Es entstanden Lipidpartikel mit einem mittleren LD-Durchmesser (LD d50 %) von 215 nm. Als Vergleich wurde analog ein Emulsionssystem hergestellt, wobei die 10 % Stearinsäure durch 10 % Miglyol 812 ersetzt wurden. Der LD d50 % betrug hier 195 nm. In vitro Freisetzungsversuche bei 32 °C, die UV-spektrophotometrisch ausgewertet wurden, belegten eine verzögerte Freisetzung aus der SLN-Dispersion (kein *burst release* wie bei der Emulsion). Nach 6 Stunden war die kumulierte Freisetzung aus der SLN-Dispersion im Vergleich zur Emulsion um 50 % verringert. (Abb. 14).

Beispiel 19: Prolongierte Wirkstofffreisetzung des Parfumöls Allure (Chanel) aus Stearinsäurepartikeln im Vergleich zu Miglyol-Emulsionen:

Es wurde eine Lipidpartikeldispersion bestehend aus 10 % (m/m) Stearinsäure, 1% (m/m) Allure, 1,2 % (m/m) Tween® 80, und Wasser durch Hochdruckhomogenisation analog Beispiel 18 hergestellt. Es entstanden Lipidpartikel mit einem mittleren PCS-Durchmesser von 336 nm und einem Polydispersitätsindex von 0,137. Als Vergleich wurde analog ein Emulsionssystem hergestellt, wobei die 10 % Stearinsäure durch 10 % Miglyol 812 ersetzt wurden. In vitro Freisetzungsversuche bei 32 °C, die UV-spektrophotometrisch ausgewertet wurden, belegten eine verlängerte Freisetzung aus der SLN-Dispersion. Nach 6 Stunden waren aus dem Emulsionssystem bereits 100 % des Parfumöls freigesetzt; die Freisetzung aus der SLN-Dispersion betrug zu diesem Zeitpunkt jedoch lediglich 75 %.

Beispiel 20:

Es wurden Lipidpartikeldispersionen mit Witepsol H15 (Hartfett C_{12}-C_{18}) und Witepsol E85 (Hartfett C_{12}-C_{18}) durch Hochdruckhomogenisation hergestellt (drei Zyklen, 500 bar, Herstellungstemperatur 85°C, Gerät LAB 40). Die Partikelgröße betrugen 119 nm und 133 nm (PCS-Durchmesser). Die Lipidpartikel wurden mit einem Bruker mini-spec pc 120 auf die Veränderung der Relaxationszeiten T1 und T2 untersucht. Die Relaxationszeiten betrugen T1 = 0,1498 s und T2 = 0,0707 s (Witepsol E85) und T1 = 0,1577 s und T2 = 0,1191 s (Witepsol H15).

Beispiel 21:

Dieses Beispiel zeigt in 1 die Zusammensetzung einer typischen Suspension, die den Ansprüchen dieser Erfindung genügt. Als Vergleichsbeispiel ist die Rezeptur V1 angegeben, die nicht den Ansprüchen dieser Erfindung genügt.

BNSDOCID: <WO___0067728A2_I_>

	1	V1
Vaseline	-	5,0 %
Paraffinöl	-	10,0 %
Dimeticon 100	-	5,0 %
Jojobaöl	-	4,0
Isopropylmyristat	10,0 %	-
Mittelkettige Triglyceride	10,0 %	-
Hydroxyoctacosanylhydroxystearat	4,0 %	-
Retinaldehyd	0,2 %	0,2 %
Glycerolmonostearat	0,3 %	0,3 %
Cetylalkohol	0,5 %	0,5 %
Polysorbat 80	0,5 %	0,5 %
Glycerolstearatcitrat	2,0 %	2,0 %
Sorbitol	5,0 %	5,0 %
Polyacrylsäure	0,5 %	0,5 %
Natriumhydroxid	Zur Einstellung des pH-Werts (pH 6 - 7)	Zur Einstellung des pH-Werts (pH 6 - 7)
Natriumchlorid	0,5 %	0,5 %
Wasser	ad 100 %	ad 100 %

Die lipophilen Komponenten, einschließlich des Wirkstoffs, und die hydrophilen Komponenten, einschließlich des Emulgators aber ohne die Polyacrylsäure, werden getrennt auf 90 °C erhitzt und bei 90 °C gemischt. Die Mischung wird in der Hitze 5 Minuten mit einem Ultra-Turrax bei 10.000 Umdrehungen pro Minute dispergiert. Nach Abkühlen unter Rühren auf 40 °C wird die Polyacrylsäure zugegeben, nochmals 1 Minute mit dem Ultra-Turrax dispergiert und anschließend die Suspension unter Rühren auf Umgebungstemperatur abgekühlt.

Beispiel 22:

Dieses Beispiel zeigt die Möglichkeit auf, durch die Erfindung instabile Wirkstoffe zu stabilisieren. Die Vergleichsrezeptur V1 zeigt keine amorph verfestigte Ölphase auf und ist daher nicht erfindungsgemäß zusammengesetzt. Die Stabilitäten der beiden retinaldehydhaltigen Zubereitungen aus Beispiel 21 sind in der Tabelle 1 aufgelistet. Die Lagerung erfolgt bei Raumtemperatur (RT) oder 40 °C in geschlossenen Glasgefäßen, die 1/3 der Zubereitung und 2/3 Luft enthalten. Die Werte sind in Prozent der Ausgangskonzentration ausgedrückt. Die Gehaltsbestimmungen wurden mit UV-Spektroskopie bei einer Detektionswellenlänge von 325 nm vorgenommen.

Tabelle 1

Zeit (d)	*14 Tage*		*28 Tage*		*84 Tage*	
	RT	40 °C	RT	40 °C	RT	40 °C
1	92,6	75,1	89,2	64,2	82,8	35,7
V1	85,9	62,8	76,7	35,2	60,1	9,0

Die Tabelle 1 zeigt deutlich, daß nach 12 Wochen Lagerung bei 40°C für das erfindungsgemäße Trägersystem eine vielfach höhere Menge des Wirkstoffs wiedergefunden wurde als in einer Vergleichsemulsion.

Beispiel 23:

Dieses Beispiel zeigt die Möglichkeit der Reduzierung der Reizwirkung eingeschlossener Wirkstoffe auf. Der eingesetzte Wirkstoff Benzylnikotinat ruft eine Hyperämie der Haut hervor, die sich durch eine Rötung der betroffenen Hautareale erkenntlich macht. Auf zwei 2 x 2 cm großen Hautareal wurde je 8 mg der Zubereitung 2 und V2 drucklos gleichmäßig verteilt. In bestimmten Zeitintervallen wurde die Rötung der beiden Areale verglichen und

BNSDOCID: <WO__0067728A2_I_>

auf einer Skala von 0 (keine Hautrötung) bis 4 (sehr starke Hautrötung) beurteilt. Die Zubereitungen 2 und V2 waren wie folgt zusammengesetzt:

	2	V2
Isopropylmyristat	10.0 %	10.0 %
Mittelkettige Triglyceride	10.0 %	10.0 %
Hydroxyoctacosanyl-hydroxystearat	5.0 %	-
Jojobaöl	-	5.0 %
Benzylnikotinat	2.5 %	2.5 %
Glycerolmonostearat	0.3 %	0.3 %
Cetylalkohol	0,5 %	0.5 %
Polysorbate 80	0.5 %	0.5 %
Glycerolstearatcitrat	2.0 %	2.0 %
Sorbitol	5.0 %	5.0 %
Polyacrylsäure	0.8 %	0.8 %
Natriumhydroxid	Zur Einstellung des pH-Werts (pH 7 - 8)	Zur Einstellung des pH-Werts (pH 7 – 8)
Natriumchlorid	0.5 %	0.5 %
Wasser	Ad 100 %	ad 100 %

Zubereitung 2 ist erfindungsgemäß zusammengesetzt und weist eine verfestigte Ölphase auf, sodaß der Wirkstoff besser immobilisiert ist. Zubereitung V2 ist nicht erfindungsgemäß zusammengesetzt. Das feste Wachs Hydroxyoctacosanylhydroxystearat der Zubereitung 2 ist in V2 durch das flüssige Wachs Jojobaöl ersetzt wurden, sodaß die Ölphase vollständig flüssig bleibt und folglich den Wirkstoff nicht immobilisieren kann.

Der Verlauf der Hautrötung als Funktion der Zeit ist in der Abb. 15 dargestellt. Es sind die arithmetischen Mittelwerte von 4 Personen (2 männlich, 2 weiblich, jeweils linker Unterarm, keine Hautkrankheiten) aufgetragen. Die Abb. 15 zeigt, daß bei der erfindungsgemäßen Emulsion 2 (durchgezogene Linie) die Rötung langsamer einsetzt und die Spitze des Verlaufs geglättet ist im Vergleich zu V2 (gestrichelte Linie). Dies bedeutet eine Reduzierung der Reizwirkung des Wirkstoffs durch dessen Einschluß in das Trägersystem.

Beispiel 24:

Dieses Beispiel zeigt eine Möglichkeit zum Nachweis des Feststoffcharakters der Öltröpfchen in der Suspension auf. Die Mischung aus verfestigendem Wachs und flüssigen Öl muß, wie oben beschrieben, ein amorpher Feststoff oder halbfester Stoff sein. Der Nachweis der Formstabilität, wie oben definiert, kann bei der groben Mischung makroskopisch erfolgen. Im Nachfolgenden soll eine mögliche Methode beschrieben werden, die den Feststoffcharakter der teilweise nur wenige Mikrometer großen Öltröpfchen in der Suspension nachweisen kann. Hierbei handelt es sich um die Protonenresonanzspektroskopie (^{1}H-NMR). Diese kann die Beweglichkeit der Fettmoleküle messen. Sehr bewegliche Moleküle liefern sehr intensive und scharfe Resonanzsignale. Sehr unbewegliche Moleküle liefern hingegen nur Resonanzsignale von schwacher Intensität und großer Signalbreite (Rücker et al., Instrumentelle pharmazeutische Analytik, 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, Seite 172, 1992). Bei dieser Methode wird das erfindungsgemäße Trägersystem verglichen mit einer nicht-erfindungsgemäßen Emulsion (Vergleichsemulsion), in welcher der verfestigende Stoff durch eine entsprechende Menge des flüssigen Wachs Jojobaöl ersetzt wird. Zur Auswertung werden die Signale zwischen 0,8 und 2,6 ppm herangezogen, die den Signalen der Protonen der Fettsäureketten entsprechen, insbesondere das stärkste Signal bei ca. 1,25 ppm. Die Intensität ist die Höhe dieser Signale und die Linienbreite ist die in halber Höhe des Signals gemessenen Breite. Die erfindungsgemäße Suspension zeigt die weniger intensiven und breiteren Signale im Vergleich zur Vergleichsformulierung. Die Verfestigung der Öltröpfchen zeigt sich insbesondere durch:

- die Linienbreite eines Protonensignals des Trägersystems ist mindestens doppelt so breit wie die Linienbreite des entsprechenden Signals der Vergleichsemulsion und/oder

BNSDOCID: <WO__0067728A2_I_>

- die Intensität eines Signals des Trägersystems ist maximal halb so groß wie die Intensität des entsprechenden Signals der Vergleichsemulsion.

In der Abbildung 16 sind die ^{1}H-NMR Spektren der Suspension 2 (oberes Spektrum) und der Vergleichsformulierung **V2** (unteres Spektrum) aus Beispiel 23 dargestellt. Für die Suspension 2 beträgt die Intensität des Signals bei 1,22 ppm 2,48 Einheiten und die Linienbreite beträgt 0,058 ppm. Die Vergleichsformulierung V2 weist für das Signal bei 1,22 ppm eine Intensität von 5,82 Einheiten und eine Linienbreite von 0,037 ppm auf.

Der verfestigende Stoff kann in den Öltröpfchen ein Netzwerk aufbauen und so die Formstabilität bewirken. Ebenso kann der verfestigende Stoff diffus in der Matrix des flüssigen Öls verteilt sein und so die Formstabilität bewirken.

Beispiel 25:

Dieses Beispiel verdeutlicht den oben definierten Kristallinitätsindex (*KI*). Zunächst wird die Rohware vermessen. Die Höhe des Schmelzpeaks von z. B. Hydroxyoctacosanylhydroxystearat bei 76,5 °C beträgt 1245,9 mW pro Gramm Hydroxyoctacosanylhydroxystearat (gemessen mit einem Differenz-Wärmestromkalorimeter). Als zweites mischt man 70 Teile des Öls mittelkettige Triglyceride (Miglyol 812) mit 30 Teilen Hydroxyoctacosanylhydroxystearat, erwärmt diese Mischung auf 90 °C und läßt sie unter Rühren erkalten. Die Vermessung mit einem Differenz-Wärmestromkalorimeter ergibt nunmehr eine Höhe des Schmelzpeaks bei 68,9 °C von 310,6 mW pro Gramm Hydroxyoctacosanylhydroxystearat. Der *KI* berechnet sich somit zu:

$$KI = \frac{310{,}6\ \text{mW}}{1245{,}9\ \text{mW}} = 0{,}25$$

Die Kristallinität des Rohstoffs ist in der Mischung somit drastisch reduziert. Die Ölphase ist überwiegend nicht-kristallin.

Beispiel 26:

Zum Nachweis des amorphen Charakters der verfestigten Öltröpfchen kann die Röntgendiffraktometrie herangezogen werden. Abb. 17 zeigt Röntgendiffraktogramme für einen Winkelbereich von 2 Theta = 18 – 26°. In der Abb. 17 sind oben (1) das Diffraktogramm der Formulierung V2 aus Beispiel 23, in der Mitte (2) die Formulierung 2 aus Beispiel 23 und unten eine entsprechende Menge kristallines Cetylpalmitat gezeigt. Die Formulierung V2 ist, wie zu erwarten, überwiegend röntgenamorph (flüssige Öltröpfchen)(1). Die Formulierung 2 ist trotz des anwesenden Feststoffs Hydroxyoctacosanylhydroxystearat ebenso röntgenamorph und erfüllt somit die Anforderungen dieser Erfindung (2). Kristallines Cetylpalmitat zeigt hingegen zwei intensive Reflexe und ist somit nicht amorph (3). Als überwiegend amorph im Sinne dieser Erfindung kann insbesondere definiert werden, daß die Intensität (Höhe) eines Reflexes der Suspension maximal 50 % der Intensität des Reflexes des entsprechenden festen Rohmaterials, jeweils bezogen auf die gleiche Gewichtsmenge des Rohmaterials, beträgt.

Kurze Erklärung der Abbildungen:

Abb. 1: Struktur eines Gelgerüstes aus sphärischen Aerosil (Siliciumdioxid) Partikeln.

Abb. 2: Struktur eines polydispersen Gelgerüstes aus Magnesium-Aluminium-Silikat (Bentonit).

Abb. 3: Bildung von Feststoffbrücken bei Kontakt von Lipidpartikeln durch Verfestigung der äußeren Schale.

Abb. 4: Struktur einer biamphiphilen Creme.

Abb. 5: Röntgendiffraktogramme der Imwitor-Partikeldispersion in Cremes (Beispiele 10 und 13) am Tag nach der Herstellung (links) und nach 168 Tagen Lagerung (rechts).

Abb. 6: Kristallisationswärme (J/g) des flüssigen Lipids in den Partikeln aus Beispiel 12 als Funktion des Ölgehalts in der Lipidmischung aus flüssigem Miglyol und festem Compritol. Vergleich: Emulsion hergestellt durch Verwendung von Miglyol, d.h. Lipid besteht aus 100 % Öl. (Analyse mit DSC (Differential Scanning Calorimetry), Temperaturbereich: -20 bis -60 °C, Abkühlrate: 5 K/min, Mettler Toledo DSC 821e, Mettler, Gießen).

Abb. 7: Röntgendiffraktogramme der Partikel mit ansteigendem Ölanteil aus Beispiel 12. Von oben nach unten: Ölanteil im Lipid: 38 %, 28 %, 16,7 % und 8,3 %.

Abb. 8: Röntgendiffraktogramme der Imwitor-Partikeldispersion direkt nach Einarbeitung in ein Carbopol-Gel und nach Transformation in ein festes Partikel durch Elektrolytzusatz (Beispiel 13)

Abb. 9: Röntgendiffraktogramm der Partikeldispersion aus Beispiel 14 vor Einbringen in die Franz Zelle (Kurve unten) und nach Wasserverdunstung über der Meßzeitraum von 24 Stunden (oben).

Abb. 10: Ansteigender Retinol Flux aus der Dispersion mit flüssig-festen Partikeln aus Beispiel 14 im Zuge des Übergangs zum festen Partikel in βi-Modifikation. Zum Vergleich: konstante Freisetzung ~~von~~ Retinol aus flüssigen Partikeln (Öltropfen einer Emulsion).

Abb. 11: Röntgendiffraktogramm des flüssig-fest Lipidpartikel enthaltenden Hydrogels aus Beispiel 15 vor Einbringen in die Franz Zelle (Kurve unten) und nach Wasserverdunstung über der Meßzeitraum von 24 Stunden (oben, Pfeil: Peak für βi-Modifikation).

Abb. 12: Ansteigender Retinol Flux aus dem flüssig-fest Lipidpartikel enthaltenden Hydrogel aus Beispiel 15 im Zuge des Übergangs zum festen Partikel in βi-Modifikation. Zum Vergleich: konstante Freisetzung von Retinol aus flüssigen Partikeln (Öltropfen einer Emulsion) in identischer Hydrogelgrundlage.

Abb. 13: Model zur Wirkstoffliberation aus Cyclosporin-Lipidpartikeln (Beispiel 6).

Abb. 14: Freisetzung von Zitronenöl bei 32°C aus SLN-Dispersion und Emulsion.

Abb. 15: Reduzierung der Reizwirkung des Wirkstoffs durch dessen Einschluß in das Trägersystem.

Abb. 16: ^{1}H-NMR Spektren der Suspension 2 (oberes Spektrum) und der Vergleichsformulierung V2 (unteres Spektrum) aus Beispiel 23.

Abb. 17: Röntgendiffraktogramme für einen Winkelbereich von 2 Theta = 18 – 26°; oben (1) das Diffraktogramm der Formulierung V2 aus Beispiel 23, in der Mitte (2) die Formulierung 2 aus Beispiel 23 und unten eine entsprechende Menge kri-stallines Cetylpalmitat.

BNSDOCID: <WO___0067728A2_I_>

Patentansprüche

1. Lipidpartikel, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine gemischte Matrix aus festem Lipid und flüssigem Lipid aufweisen und integer sind.

2. Lipidpartikel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine innere Struktur aufweisen, die sich durch eine nicht vollständige Kristallinität in der β-Modifikation auszeichnet.

3. Lipidpartikel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie bei Raumtemperatur (20°C) einen teilweise oder überwiegenden Anteil an flüssigem Lipid oder Lipid im flüssigkristallinen Zustand (α-Zustand) enthalten, wobei das Lipid sich nur überwiegend oder teilweise aber nicht vollständig im kristallinen β-Zustand befindet und die Lipidmatrix einen hohen Grad an Unordnung aufweist (Nicht-Kristallinität), wobei der Aggregatzustand der Partikel teilweise fest, halbfest oder überwiegend fest aber nicht volständig fest ist.

4. Lipidpartikel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie eingelagert in ihrem festen Lipidmatrixanteil flüssige oder flüssigkristalline Matrixanteile bzw. –bereiche mit einer Tröpfchen- bzw. Teilchengröße im Nanometerbereich (Nano-Compartimente) umfassen.

5. Lipidpartikel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das flüssige Lipid, oder eine Mischung aus flüssigen Lipiden, und das feste Lipid, oder eine Mischung aus festen Lipiden in einem Verhältnis von 80 + 20 bis 0,1 + 99,9, insbesondere 50 + 50 bis 0,1 + 99,9, bevorzugter 30 + 70 bis 0,1 + 99,9 gemischt werden.

6. Lipidpartikel nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet daß die Lipidpartikel aus einer Mischung von flüssigem Lipid und festem Lipid bei 21° C überwiegend röntgenamorph und überwiegend nicht-kristallin sind und somit einen hohen Grad an Unordnung aufweisen (Nicht-Kristallinität), wobei der Aggregatzustand der Partikel teilweise fest, halbfest oder fest ist.

7. Lipidpartikel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das flüssige Lipid, oder eine Mischung aus flüssigen Lipiden, und das verfestigende feste Lipid, oder eine Mischung aus festen Lipiden, in einem Verhältnis von 50 + 50 bis 99 + 1, insbesondere in einem Verhältnis von 80 + 20 bis 95 + 5 gemischt werden.

8. Lipidpartikel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidpartikel in einer äußeren Phase (Dispersionsmedium) dispergiert vorliegen (Suspension) und die Suspension zusammengesetzt ist aus:

 a) einem oder mehreren Ölen, welche bei 4 °C flüssig sind,
 b) einem oder mehreren lipophilen Stoffen, die bei 37 °C fest sind und das flüssige Öl verfestigen,
 c) eine Wasserphase oder mit Wasser mischbare Phase,
 d) ein oder mehrere Stoffe zur Erhöhung der physikalischen Stabilität der Suspension,
 e) ein oder mehrere Wirkstoffe, die sich überwiegend in den Lipidtröpfchen befinden,
 f) gegebenenfalls natürliche Antioxidantien und Synergisten,
 g) gegebenenfalls weitere kosmetische oder pharmazeutische Wirk- und Hilfsstoffe.

9. Lipidpartikel nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie keinen Wirkstoff enthalten (wirk-

stofffrei sind) oder einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten.

10. Lipidpartikel nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in den wirkstoffhaltigen Lipidpartikeln lipophil sind, insbesondere ein Ciclosporin oder einen UV-Blocker umfassen, hydrophil sind, insbesondere ein Peptid oder Protein oder Hormon) oder unlöslich sind, insbesondere Titandioxid oder Magnetit umfassen.

11. Lipidpartikel nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel aus folgenden einzelnen Lipiden oder deren Mischungen hergestellt werden: natürliche oder synthetische Triglyceride bzw. Mischungen derselben, Monoglyceride und Diglyceride, alleine oder Mischungen derselben oder mit Triglyceriden, selbstemulgierende modifizierte Lipide, natürliche und synthetische Wachse, Fettalkohole, einschließlich ihrer Ester und Ether sowie in Form von Lipidpeptiden, Apolipoproteine oder irgendwelche Mischungen derselben.

12. Lipidpartikel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipide synthetische Monoglyceride, Diglyceride und Triglyceride als individuelle Substanzen oder als Mischung (insbesondere Hartfett), Imwitor 900, Triglyceride (insbesondere Glyceroltrilaurat, Glycerolmyristat, Glycerolpalmitat, Glycerolstearat oder Glycerolbehenat), Wachse, insbesondere Cetylpalmitat, Carnaubawachs oder weißes Wachs (DAB) und/oder Kohlenwasserstoffe (insbesondere Hartparaffin) umfassen.

13. Lipidpartikeldispersionen, dadurch gekennzeichnet, daß sie, jeweils bezogen auf das Gewicht der Dispersionen, einen Gehalt an Lipidpartikeln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 von 30 % bis 95 % oder einen Feststoffgehalt von 30 bis 95 % (Lipid und Stabilisator) aufweisen.

14. Lipidpartikeldispersionen nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Phase (das Dispersionsmedium) Wasser ist, nicht-wäßrig ist, eine ölige oder organische Flüssigkeit ist oder Mischungen derselben umfaßt.

15. Lipidpartikeldispersionen nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Phase (das Dispersionsmedium) nicht-wäßrig ist, insbesondere flüssige Polyethylenglykole (PEG) und vorzugsweise PEG 400 und/oder 600 enthält.

16. Lipidpartikeldispersionen nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die äußere Phase eine ölige oder organische Flüssigkeit ist, insbesondere Miglyol-Öle (mittelkettige Triglyceride), vorzugsweise Miglyol 812, langkettige Triglyceride (LCT), vorzugsweise Soyaöl, Isopropylmyristat, Rizinusöl, Erdnußöl, Baumwollsamenöl, Distelöl oder andere pflanzliche oder halbsynthetische oder synthetische Öle, sowie organische Flüssigkeiten wie insbesondere Ethanol, Isopropanol, Butanol, Octanol oder andere Alkohole, Ester, Ether oder Dimethylsulfoxid enthält.

17. Lipidpartikeldispersionen nach einem der Ansprüche 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Partikel in Dispersion durch Tenside, Stabilisatoren, insbesondere sterische Stabilisatoren und Polymere oder geladene Stabilisatoren, und/oder Antiflokkulantien einzeln oder in deren Mischung stabilisiert sind.

18. Lipidpartikeldispersionen nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die sterischen Stabilisatoren und/oder Polymere Poloxamere und Poloxamine (Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Block-Copolymere), ethoxylierte Sorbitanfettsäure-Ester, insbesondere Polysorbate (vorzugsweise Polysorbat 80 bzw. Tween 80®), ethoxylierte Mono- und Diglyceride, ethoxylierte Lipide, ethoxylierte Fettalkohole oder Fettsäuren, und Ester und Ether von Zuckern oder von Zuckeralko-

holen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (insbesondere Sucrose Monostearat, Sucrose Distearat, Sucrose Cocoat, Sucrose Stearat, Sucrose Dipalmitat, Sucrose Palmitat, Sucrose Laurat, Sucrose Octanoat, Sucrose Oleat) umfassen.

19. Lipidpartikeldispersionen nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Tenside Alkaliseifen, Metallseifen, insbesondere Calciumdilaurat, Aminseifen, Alkylsulfate, Alkylsulfonate, insbesondere Mono- und Diglyceride, Fettalkohole, insbesondere Cetylalkohol und Stearylalkohol, oder Fettsäuren, Fettsäuresorbitanester, insbesondere Span, Ester und Ether von Zuckern oder von Zuckeralkoholen mit Fettsäuren oder Fettalkoholen (vorzugsweise Sucrose-Monostearat, Sucrose-Distearat, Sucrose-Cocoat, Sucrose-Stearat, Sucrose-Dipalmitat, Sucrose-Palmitat, Sucrose-Laurat, Sucrose-Octanoat, Sucrose-Oleat), und/oder natürliche Tenside, insbesondere Saponine, umfassen.

20. Lipidpartikeldispersionen nach Anspruch 17, 18 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß die geladenen ionischen Stabilisatoren Diacetylphosphate, Phosphatidylglycerin, Lecithine unterschiedlicher Herkunft (insbesondere Eilecithin oder Sojalecithin), chemisch modifizierte Lecithine (insbesondere hydrierte Lecithine), Phospholipide und Sphingolipide, Mischung von Lecithinen mit Phospholipiden, Sterole (insbesondere Cholesterol, Cholesterol-Derivate oder Stigmasterin) und/oder gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, gallensaure Salze, Natriumcholat, Natriumglycocholat, Natriumtaurocholat, Natriumdeoxycholat oder ihre Mischungen, Aminosäuren und quartäre Ammoniumverbindungen umfassen.

21. Lipidpartikeldispersionen nach einem der Ansprüche 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Anti-Flokkulantien Natriumcitrat, Natriumpyrophosphat, Natriumsorbat, zwitterionische Tenside, insbesondere (3-[(3-cholamidopropyl)-dimethylammonio]-2-hydroxy-1-propanesulfonate) [CHAPSO], (3-

[(3-cholamidopropyl)-dimethylammonio]-1-propanesulfonate) [CHAPS] und N-dodecyl-N,N-dimethyl-3-ammonio-1-propansulfonat und/oder kationische Tenside, insbesondere als Konservierungsmittel eingesetzte Verbindungen, vorzugsweise Benzyldimethylhexadecylammoniumchlorid,Methylbenzethoniumchlorid, Benzalkoniumchlorid oder Cetylpyridiniumchlorid, umfassen.

22. Lipidpartikeldispersionen nach einem der Ansprüche 17 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß viskositätserhöhende Substanzen, insbesondere Cellulose-Ether oder Cellulose-Ester, (vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose), Polyvinylderivate, insbesondere Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Alginate, Polyacrylate (vorzugsweise Carbopol), Xanthane und/oder Pektine zugesetzt sind.

23. Lipidpartikeldispersionen nach einem der Ansprüche 17 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Stabilisatoren und Antiflokkulantien in einer Konzentration von 0,001 % bis 30 %, vorzugsweise mit 0,01 % bis 20 % (m/m) und insbesondere in einer Menge von 0,05 % bis zu 10 % einzeln oder in deren Mischung in der Dispersion enthalten sind, die viskositätserhöhende Substanzen sind, wenn vorhanden, in einer Konzentration von 0,001 % bis 30 %, vorzugsweise in einer Menge von 0,01 bis 20 % und insbesondere in einer Menge von 0,1 % bis 10 % (m/m) und vorzugsweise im Bereich zwischen 0,5 % und 5 % einzeln oder in deren Mischung enthalten sind.

24. Lipidpartikeldispersionen nach einem der Ansprüche 13 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß die mit Laserdiffraktometrie bestimmte mittlere Partikelgröße (Durchmesser 50%, Anzahlverteilung) im Bereich 0,03 µm bis 50 µm liegt.

25. Lipidpartikeldispersionen nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Partikelgröße im Bereich 0,03 µm bis 10 µm liegt.

26. Lipidpartikeldispersionen nach Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß die mittlere Partikelgröße im Bereich 0,03 µm bis 1 µm liegt.

27. Verfahren zur Herstellung von Lipidpartikeln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 oder von Lipidpartikeldispersionen gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipide (als innere Phase) oberhalb ihres Schmelzpunktes im flüssigen Zustand in der äußeren Phase (dem Dispersionsmedium) dispergiert werden und gegebenenfalls das Dispersionsmedium entfernt wird.

28. Verfahren zur Herstellung von Lipidpartikeln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 oder von Lipidpartikeldispersionen gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipide im festen und/oder teilweise festen Zustand dispergiert werden.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipide durch Anwendung von Hochdruckhomogenisation (insbesondere mit einem Kolben-Spalt-Homogenisator) dispergiert werden, wobei der Zusatz an Lipidphase zu dem Dispersionsmedium in einem Schritt oder sukzessive in Teilschritten erfolgt.

30. Verfahren nach einem der Ansprüche 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipide durch Anwendung von Strömungsmaschinen nach dem jet stream Prinzip (insbesondere mit einem Microfluidizer) dispergiert werden, wobei der Zusatz an Lipidphase zu dem Dispersionsmedium in einem Schritt oder sukzessive in Teilschritten erfolgt.

31. Verfahren nach einem der Ansprüche 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipide durch Anwendung von Rührern (insbesondere Propellerrührern, Blattrührern, Zahnscheiben, Turboprop-Rühreren, Rotor-Stator-Homogenisatoren wie Ultra-Turrax und Silverson Homogenisator) dispergiert werden, wobei der Zusatz an Lipidphase zu dem Dispersionsmedium in einem Schritt oder sukzessive in Teilschritten erfolgt.

32. Verfahren nach einem der Ansprüche 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipide durch Anwendung von statischen Mischern im Mikromaßstab oder Makromaßstab dispergiert werden, wobei der Zusatz an Lipidphase zu dem Dispersionsmedium in einem Schritt oder sukzessive in Teilschritten erfolgt.

33. Verfahren nach einem der Ansprüche 27 oder 28, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipide durch Anwendung von zwei oder mehreren hintereinandergeschalteten Verfahren gemäß den Ansprüchen 29 bis 32 hergestellt werden, wobei der Zusatz an Lipidphase zu dem Dispersionsmedium sukzessive in Teilschritten erfolgt, insbesondere durch Dispergierung eines Lipidanteils mit einem Hochdruckhomogenisator und anschließende Dispergierung des restlichen Lipids mit einem hochtourigen Rührer.

34. Verwendung von Lipidpartikeldispersionen gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersion durch Entfernung des Anteils äußere Phase, insbesondere durch Sprühtrocknung oder Lyophilisation, in ein Trockenprodukt überführt wird, insbesondere in ein FDDS (Fast Dissolving Delivery System) oder Lyophilisat zur Rekonstitution vor Applikation.

35. FDDS (Fast Dissolving Delivery System) oder Lyophilisat zur Rekonstitution vor Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß es durch Entfernung des Anteils äußere Phase, insbesondere

durch Sprühtrocknung oder Lyophilisation, aus einer Lipidpartikeldispersion gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26 hergestellt worden ist.

36. Verwendung von Lipidpartikeldispersionen gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26 als Granulierflüssigkeit in einem Granulierungsprozeß zur Herstellung eines trockenen Granulats (insbesondere zur Abfüllung als Sachets oder in Kapseln) oder nach Komprimierung eines solchen Granulats zur Herstellung einer Tablette.

37. Granulat, dadurch gekennzeichnet, daß es unter Verwendung von Lipidpartikeldispersionen gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26 als Granulierflüssigkeit in einem Granulierungsprozeß hergestellt worden ist.

38. Tablette, dadurch gekennzeichnet, daß sie unter Verwendung von Lipidpartikeldispersionen gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26 als Granulierflüssigkeit in einem Granulierungsprozeß mit anschließender Komprimierung hergestellt worden ist.

39. Verwendung von Lipidpartikeldispersionen gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26 als Anteigflüssigkeit für eine Extrusionsmasse zur Herstellung eines trockenen Produkts, insbesondere von Pellets.

40. Pellets, dadurch gekennzeichnet, daß sie unter Verwendung von Lipidpartikeldispersionen gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26 als Anteigflüssigkeit für eine Extrusionsmasse hergestellt worden sind.

41. Verwendung von Lipidpartikeldispersionen gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß die Dispersionen bei Verwendung einer nicht-wäßrigen äußeren Phase in Weichgelatinekapseln abgefüllt wird.

42. Weichgelatinekapseln, dadurch gekennzeichnet, daß sie unter Verwendung von Lipidpartikeldispersionen gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26 hergestellt worden sind, wobei die verwendete äußere Phase nicht-wäßrig ist.

43. Verwendung von Lipidpartikeldispersionen gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26 als Salbe (insbesondere streichfähige Salbe) oder Lotion (insbesondere viskose Lotion) zur topischen Applikation, wobei die Dispersion eine ausreichend hohe bis mittlere Konsistenz aufweist, die gegebenenfalls durch Zusatz eines Gelbildners zur äußeren Phase oder zusätzlicher lipophiler Phase (insbesondere Öl in dispergierter Form) noch erhöht wird.

44. Salbe oder Lotion zur topischen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß sie unter Verwendung von Lipidpartikeldispersionen gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26 hergestellt worden sind, wobei wobei die Dispersion eine ausreichend hohe bis mittlere Konsistenz aufweist, die gegebenenfalls durch Zusatz eines Gelbildners zur äußeren Phase oder zusätzlicher lipophiler Phase (insbesondere Öl in dispergierter Form) noch erhöht worden ist.

45. Lipidpartikeldispersionen nach einem der Ansprüche 13 bis 26 dadurch gekennzeichnet, daß sie aseptisch hergestellt worden ist, sterilisiert worden ist und/oder parenteral applizierbar ist.

46. Flüssig-fest Lipidpartikel nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder Lipidpartikeldispersion nach einem der Ansprüche 13 bis 26 gegebenenfalls hergestellt gemäß einem der Ansprüche 27 bis 33 beladen mit natürlichen, halbsynthetischen und synthetischen Cyclosporinen, insbesondere zur Anwendung auf der Haut und im Gastrointestinaltrakt.

BNSDOCID: <WO___0067728A2_I_>

47. Lipidpartikel oder -dispersion nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidmatrix durch Mischung von bei Raumtemperatur (20 °C) festen und flüssigen Lipiden hergestellt wurde, insbesondere durch Mischen von Imwitor und/oder Compritol als feste und insbesondere Miglyole, Rizinusöl, Olivenöl, Maiskeimöl, Softigen, Isopropylmyristat und/oder Octyldodecanol als flüssige Lipide.

48. Lipidpartikel oder -dispersion nach Anspruch 47, dadurch gekennzeichnet, daß die Lipidmatrix einen Anteil an flüssigem Lipid und/oder Anteil an α/β'-Modifikation enthält.

49. Formulierung hergestellt dadurch, daß die Lipidpartikel oder -dispersion gemäß Anspruch 46 einer Creme, insbesondere dem Handelsprodukt Nivea Visage (Firma Beiersdorf, Hamburg, Deutschland) zugemischt worden sind.

50. Dispersion aus Lipidpartikeln gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 oder 46 bis 48 oder einer Lipidpartikeldispersion gemäß einem der Ansprüche 13 bis 26 oder 46 bis 48 zum Überziehen und/oder Polieren von Tabletten, Filmtabletten oder Dragees.

51. Dispersion nach Anspruch 50 mit nicht-wäßriger äußerer Phase, insbesondere aus Öl und flüssigem Polyethylenglykole (PEG), vorzugsweise PEG 400 und/oder PEG 600, zum Abfüllen in Weich- und Hartgelatinekapseln.

52. Dispersionen nach Anspruch 50 mit nicht-wäßriger äußerer Phase, die bei Raumtemperatur fest ist, insbesondere aus festem Polyethylenglykol (PEG), vorzugsweise PEG 6000 und/oder PEG 10000, zum Abfüllen in Hartgelatinekapseln.

53. Flüssig-fest Lipidpartikel nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder Lipidpartikeldispersion nach einem der Ansprüche 13 bis 26 gegebenenfalls hergestellt gemäß einem der Ansprüche

27 bis 33 dadurch gekennzeichnet, daß sie natürliche, synthetische, halbsynthetische Duftstoffe einzeln oder in Mischung enthalten, insbesondere ätherische Öle, deren isolierte Duftstoffe, Parfüms, Pheromone oder Repellents.

54. Lipidpartikel oder -dispersionen nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, daß sie als ätherische Öle Zitronenöl, Rosenöl, Lavendelöl, Bergamottöl, Melissenöl, Nelkenöl, Zimtöl, Orangenöl, Jasminöl, Rosmarinöl, Anisöl, Pfefferminzöl, Sandelholzöl Ylang-Ylang-Öl oder deren isolierte Inhaltsstoffe, insbesondere 1,8-Cineol, Menthol, Terpinhydrat, Limonen, α-Pinen oder Eugenol, enthalten.

55. Lipidpartikel oder -dispersionen nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Parfums Allure, Coco, Egoiste, Chanel No. 5, 19, 22 von Chanel, Miss Dior, Dune, Diorissime oder Fahrenheit von Dior, Roma, Laura, Venezia von Laura Biagotti, L' air du temps von Nina Ricci, Chalimar von Guerlain, Tresor von Lancome, Gio von Armani, Escape, Obsession, CK One, CK be, Eternity von Calvin Klein, Berlin, Joop, Rococo, All about Eve, What about Adam, Nightflight von Joop, KL, Lagerfeld, Jakö von Karl Lagerfeld oder Extreme von Bulgari enthalten.

56. Lipidpartikel oder -dispersionen nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, daß sie natürliche Repellents, insbesondere Citrusöle, Eukalyptusöl oder Campher, oder synthetische Repellents, insbesondere N,N-Diethyltoluamid (DEET), Dibutylphthalat, Dimethylphthalat oder 2-Ethyl-1,3-hexandiol enthalten.

57. Flüssig-fest Lipidpartikel nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder Lipidpartikeldispersion nach einem der Ansprüche 13 bis 26 gegebenenfalls hergestellt gemäß einem der Ansprüche 27 bis 33 dadurch gekennzeichnet, daß sie Marker enthalten, insbesondere radioaktive Verbindungen, Farbstoffe und fluo-

reszierende Farbstoffe, Eisenoxide wie Magnetit, insbesondere als kleine Eisenoxidpartikel im Bereich ca. 1 bis 3 nm, einzeln oder in Mischungen.

58. Lipidpartikel oder -dispersionen nach Anspruch 57, dadurch gekennzeichnet, daß sie als radioaktive Verbindungen Jod-Isotope, Technetium-Isotope, Indium-Isotope als Ionen oder als Bestandteil von Molekülen enthalten.

59. Lipidpartikel oder -dispersionen nach Anspruch 57, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Farbstoff Sudanrot und als Fluorerszenzfarbstoffe Nile Red und Fluorescein enthalten.

60. Flüssig-fest Lipidpartikel nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder Lipidpartikeldispersion nach einem der Ansprüche 13 bis 26 gegebenenfalls hergestellt gemäß einem der Ansprüche 27 bis 33 dadurch gekennzeichnet, daß sie Lipide mit ausreichender Veränderung der T1 und T2-Relaxationszeit enthalten, insbesondere Witepsol E85 und Witepsol H15, so daß sie als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie eingesetzt werden können.

61. Flüssig-fest Lipidpartikel nach einem der Ansprüche 1 bis 12 oder Lipidpartikeldispersion nach einem der Ansprüche 13 bis 26 gegebenenfalls hergestellt gemäß einem der Ansprüche 27 bis 33 dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoffe Gifte enthalten.

62. Lipidpartikel oder -dispersionen Partikel nach Anspruch 61, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Gifte chlorierte Kohlenwasserstoffe, insbesondere γ-Hexachlorcyclohexan, Pyrethrine, Pyrethroide, Alkylphosphate, insbesondere Paraoxon, Parathion, Fenthion, Dichlorvos und Carbaminsäureester, insbesondere Butoxicarboxim, Bendiocarb, Methomyl oder Proxopur enthalten.

63. Lipidpartikel oder Lipidpartikeldispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das flüssige Öl eine Verbindung eines kurzkettigen (14 oder weniger Kohlenstoffatome) Fettalkohols ist.

64. Lipidpartikel oder Lipidpartikeldispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Öl aus der Gruppe Isopropylmyristat, -palmitat, -stearat, Octyldodecanol, C_{6-14}-Dicarbonsäurediester des Isopropylalkohols, C_{14-20} verzweigtkettige, aliphatische Fettalkohole, C_{6-14}-Fettsäuretriglyceride und –diglyceride, C_{12-16}-Oktanoate, Tridecylsalicylate und Öle der Crodamol® Gruppe gewählt wird.

65. Lipidpartikel oder Lipidpartikeldispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Stoff zur Verfestigung des flüssigen Öls ein Lipid mit einem Schmelzpunkt über 40 °C ist und insbesondere eine Verbindung eines langkettigen (18 oder mehr Kohlenstoffatome) Fettalkohols ist.

66. Lipidpartikel oder Lipidpartikeldispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der verfestigende Stoff aus der Gruppe Carnaubawachs, Hydroxyoctacosanylhydroxystearat, chinesischer Wachs, Cetylpalmitat, Bienenwachs oder ähnlicher Wachse gewählt wird.

67. Lipidpartikel oder Lipidpartikeldispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das flüssige Öl, oder Mischungen daraus, und der verfestigende Stoff, oder Mischungen daraus, in einem Verhältnis von 99 + 1 bis 50 + 50, insbesondere in einem Verhältnis von 95 + 5 bis 80 + 20, gemischt werden.

68. Lipidpartikeldispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wäßrige Phase

(Dispersionsmittel) einen Gelbildner zur Verdickung enthält, insbesondere daß die wäßrige Phase durch Verwendung eines hydrophilen Gelbildners halbfest ist, die Fließgrenze über 5 Pa bei 21 °C liegt und dieser Gelbildner aus der Gruppe Alginate, Zellulosederivate, Xanthan Gummi, Stärke, -derivate, Aerosil® Typen, Bentonite, Glycerolmonostearat und Poloxamer 127, insbesondere aus der Gruppe von polyelektrolytischen Polymeren, bevorzugt Polyacrylsäure, Carboxymethylcellulose oder Carrageenan, gewählt wird.

69. Lipidpartikeldispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der bzw. die Stabilisatoren der Suspension Emulgatoren sind und insbesondere ausgewählt werden aus der Gruppe Myristyl-, Cetyl-, Stearylalkohol, Polysorbate, Sorbitanester, Blockpolymere (z. B. Poloxamere), Glycerolmonofettsäureester (bevorzugt Glycerolmonostearat), Ester von Polycarbonsäuren und Fettalkohole, oder Mono- und Diglyceride von Fettsäuren verestert mit Milchsäure, Zitronensäure oder Weinsäure (bevorzugt Glycerolstearatcitrat).

70. Lipidpartikeldispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponenten bei Temperaturen über 70 °C unter Verwendung eines Inline Rotor-Stator Mischers, einer Kolloidmühle oder eines Hochdruckhomogenisators hergestellt wird.

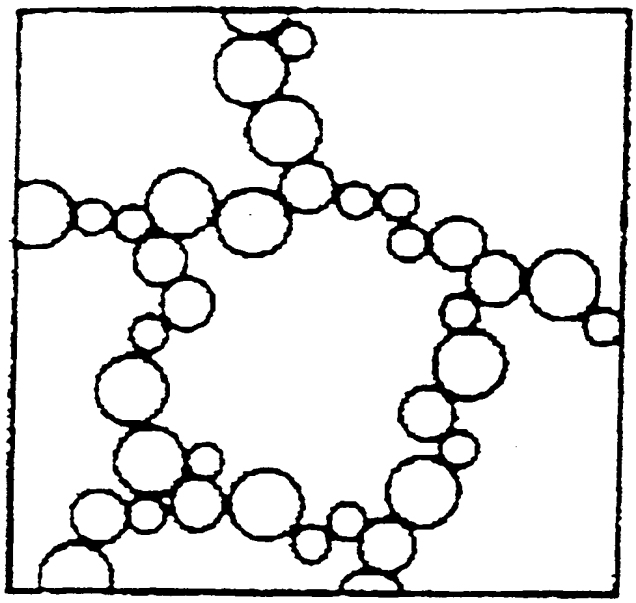
71. Lipidpartikel oder Lipidpartikeldispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die entstehenden Öltröpfchen in der Hauptteilchenpopulation einen Durchmesser von 1 – 100 µm aufweisen.

72. Lipidpartikeldispersion nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Trägersystem und das Vehikel in einem Herstellungsgang gemeinsam produziert werden (Eintopfverfahren).

73. Lipidpartikeldispersion nach einem der Ansprüche 1 bis 71, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltige Lipidphase zunächst grob zerbrochen wird, anschließend auf die gewünschte Größe zerkleinert wird, insbesondere gemahlen wird, und schließlich das gepulverte Lipid einem Vehikel zugemischt wird (Zweitopfverfahren).

74. Verwendung von Lipidpartikel oder Lipidpartikeldispersion gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Stabilisierung und/oder verlangsamten Freisetzung und/oder zur Verminderung der Reizwirkung von überwiegend in den Öltröpfchen eingeschlossenen Wirkstoffen, insbesondere bei oraler, parenteraler oder topischer Anwendung.

Abbildung 1



BNSDOCID: <WO___0067728A2_I_>

Abbildung 2

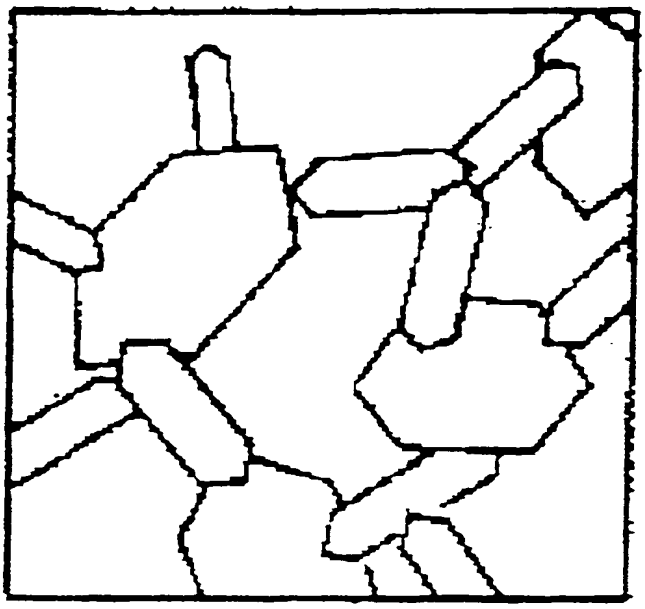


Abbildung 3

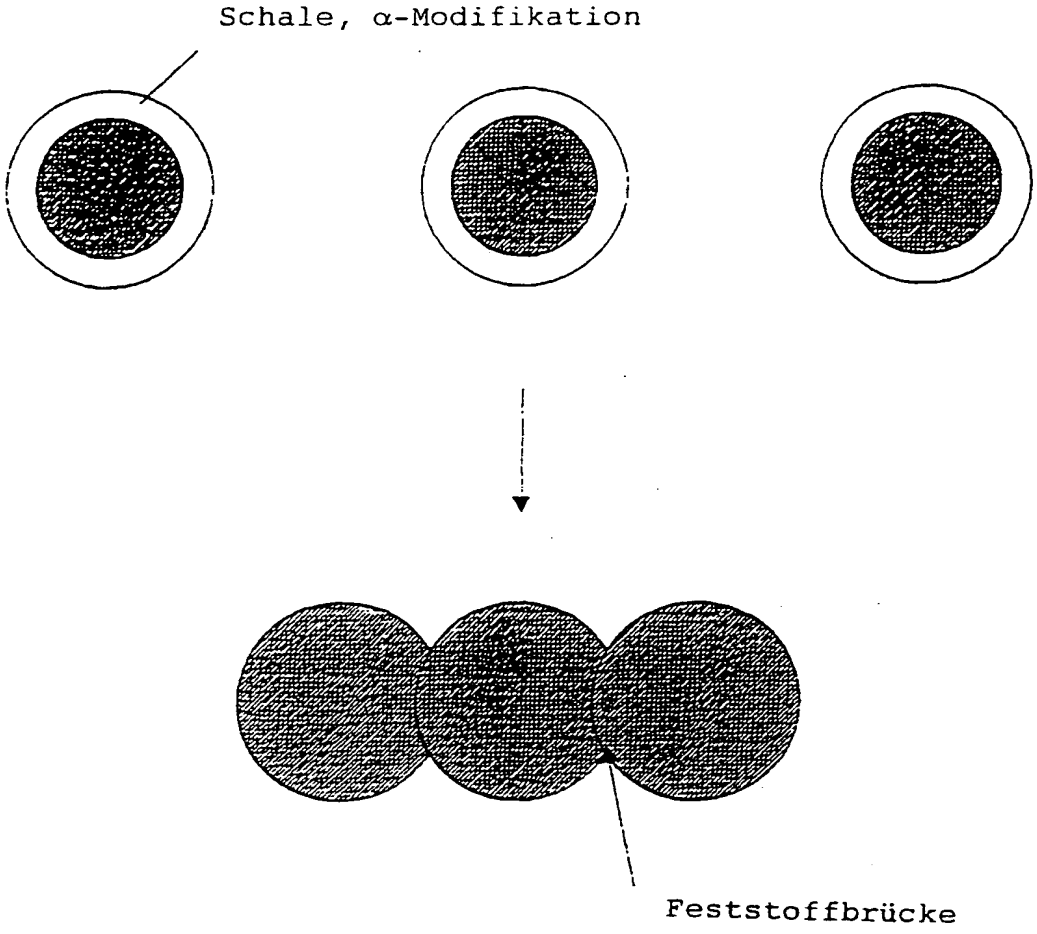


Abbildung 4

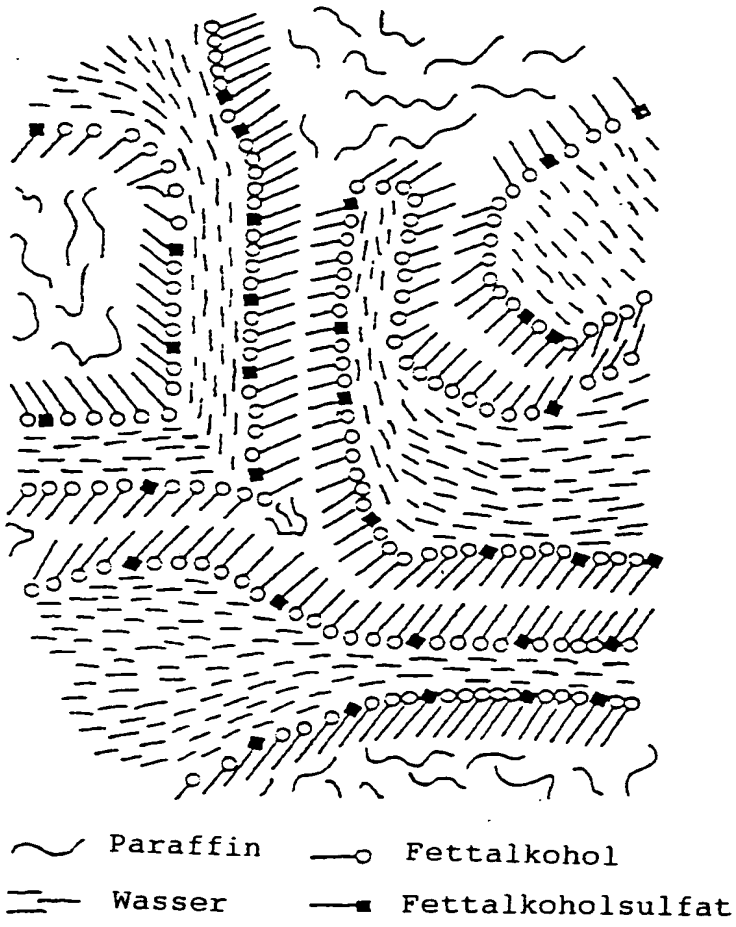
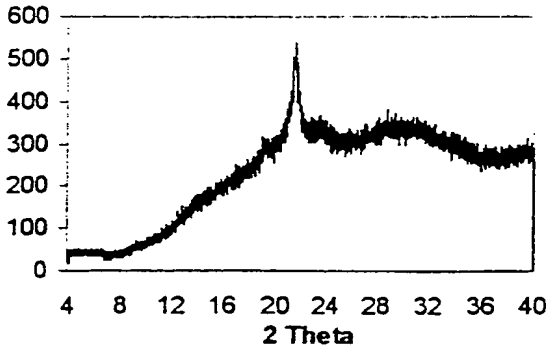
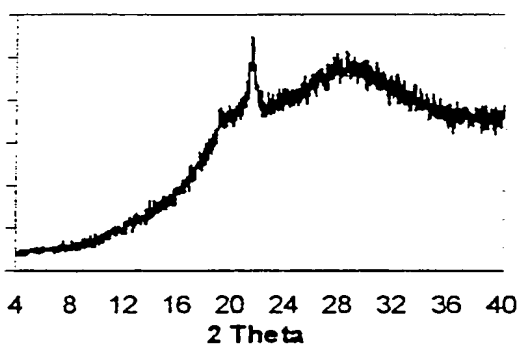


Abbildung 5



Imwitor 1d



Imwitor 168d

Abbildung 6

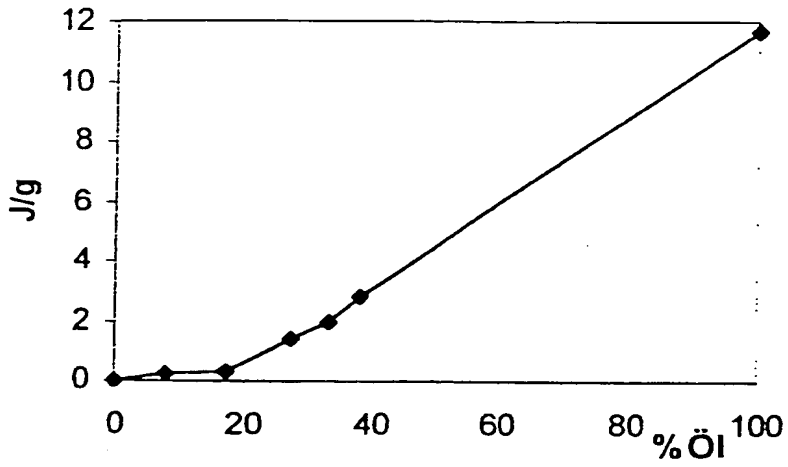


Abbildung 7

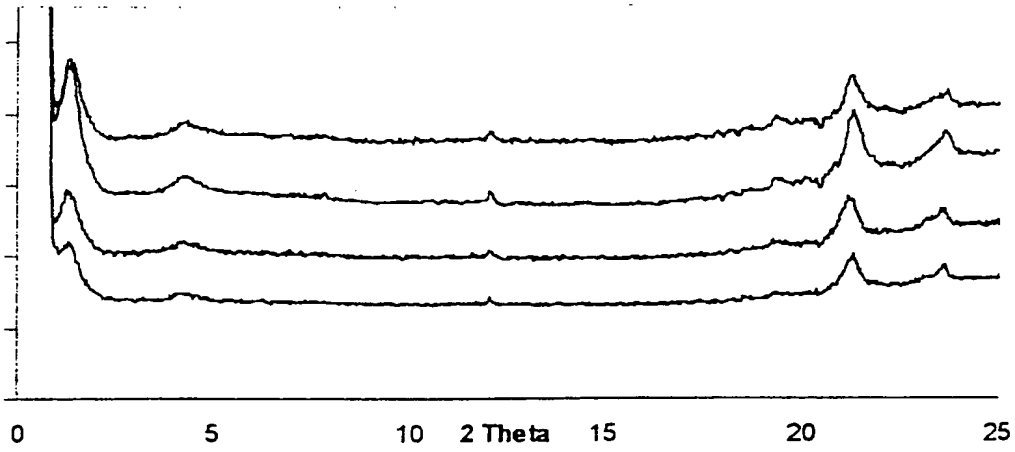
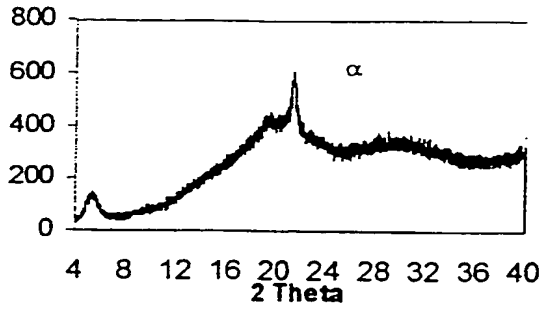
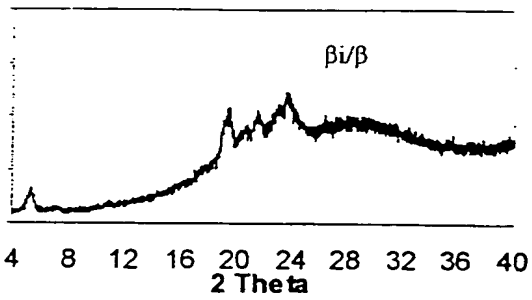


Abbildung 8



1 Tag



14 Tage

Abbildung 9

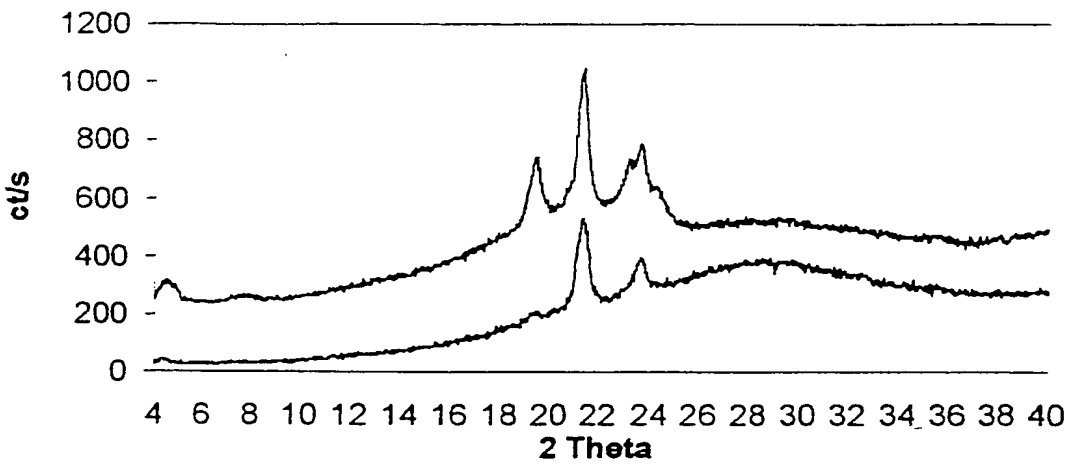

1200
1000
800
600
400
200
0
cts
4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40
2 Theta

Abbildung 10

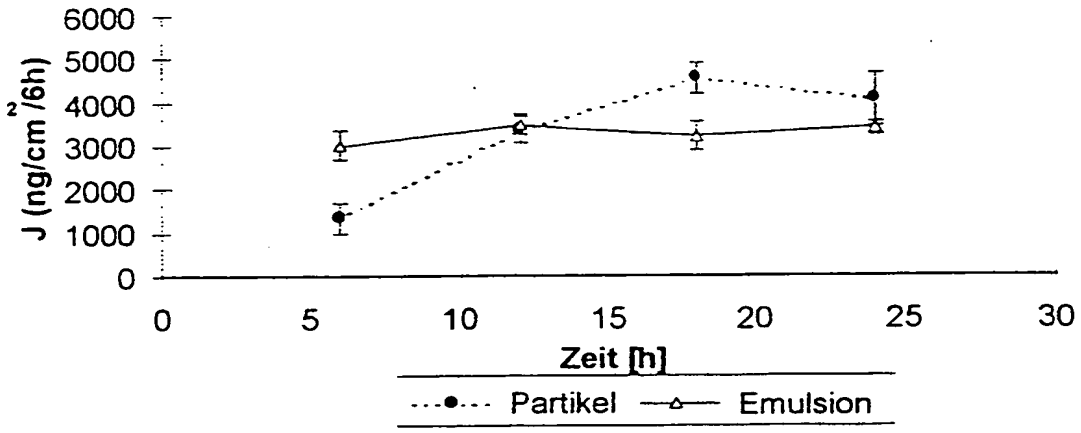


Abbildung 11

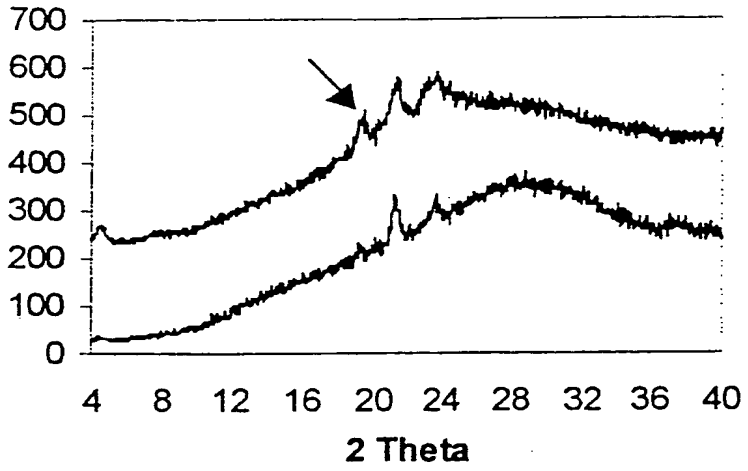
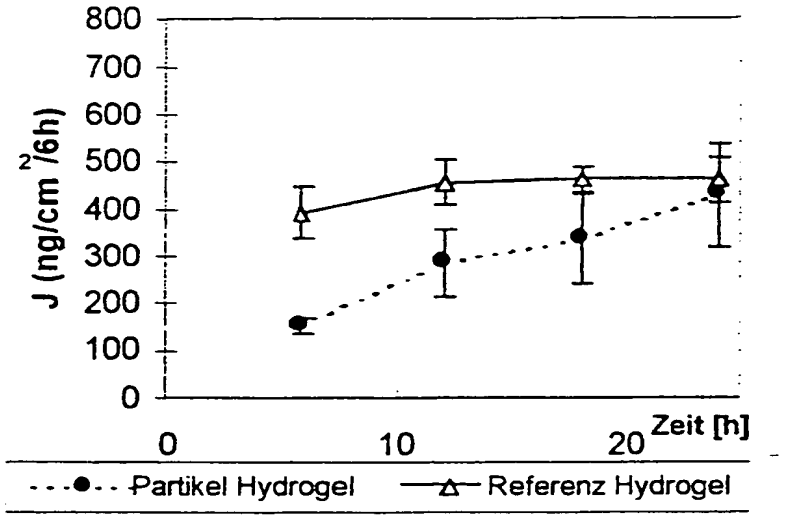


Abbildung 12



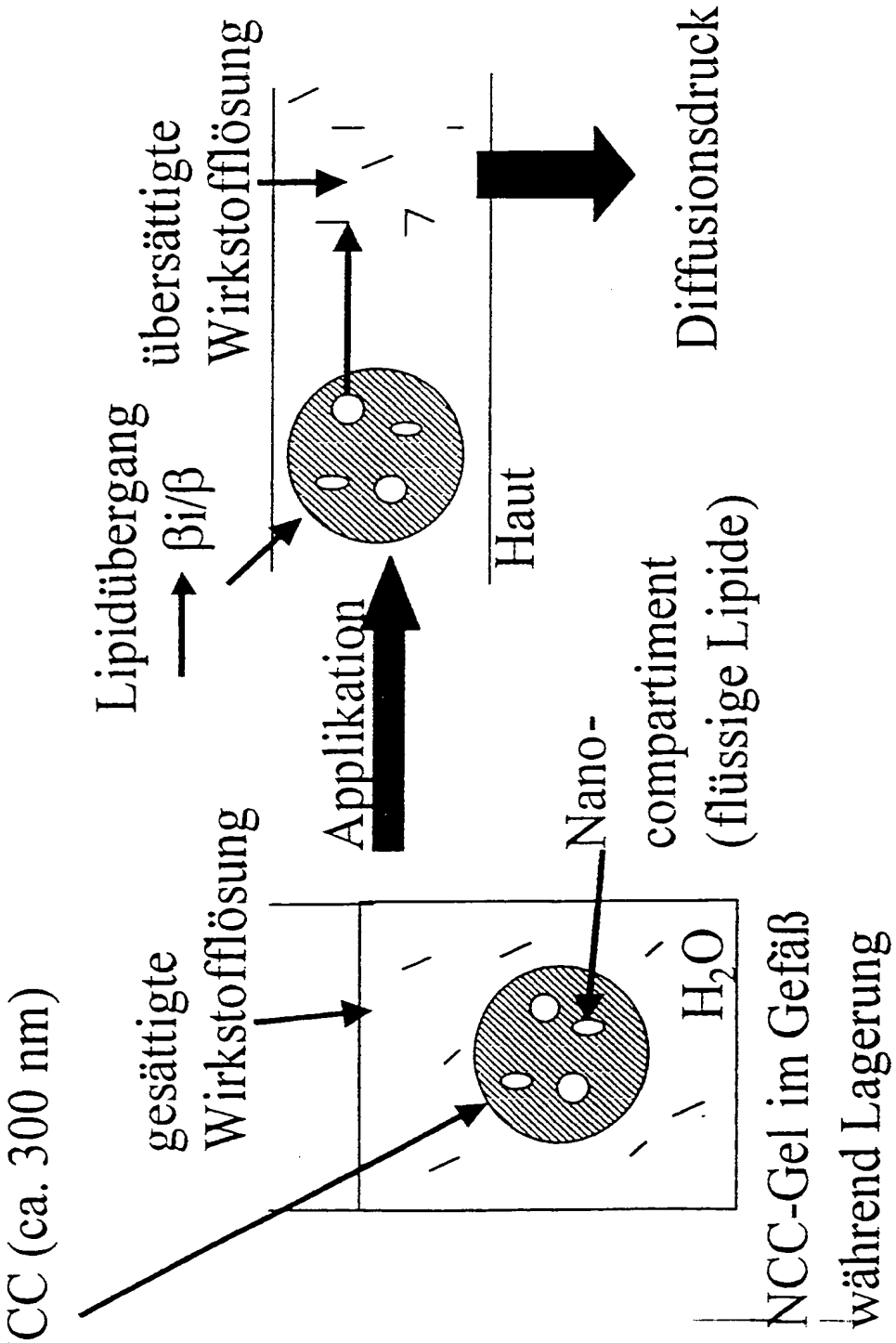


Abbildung 13

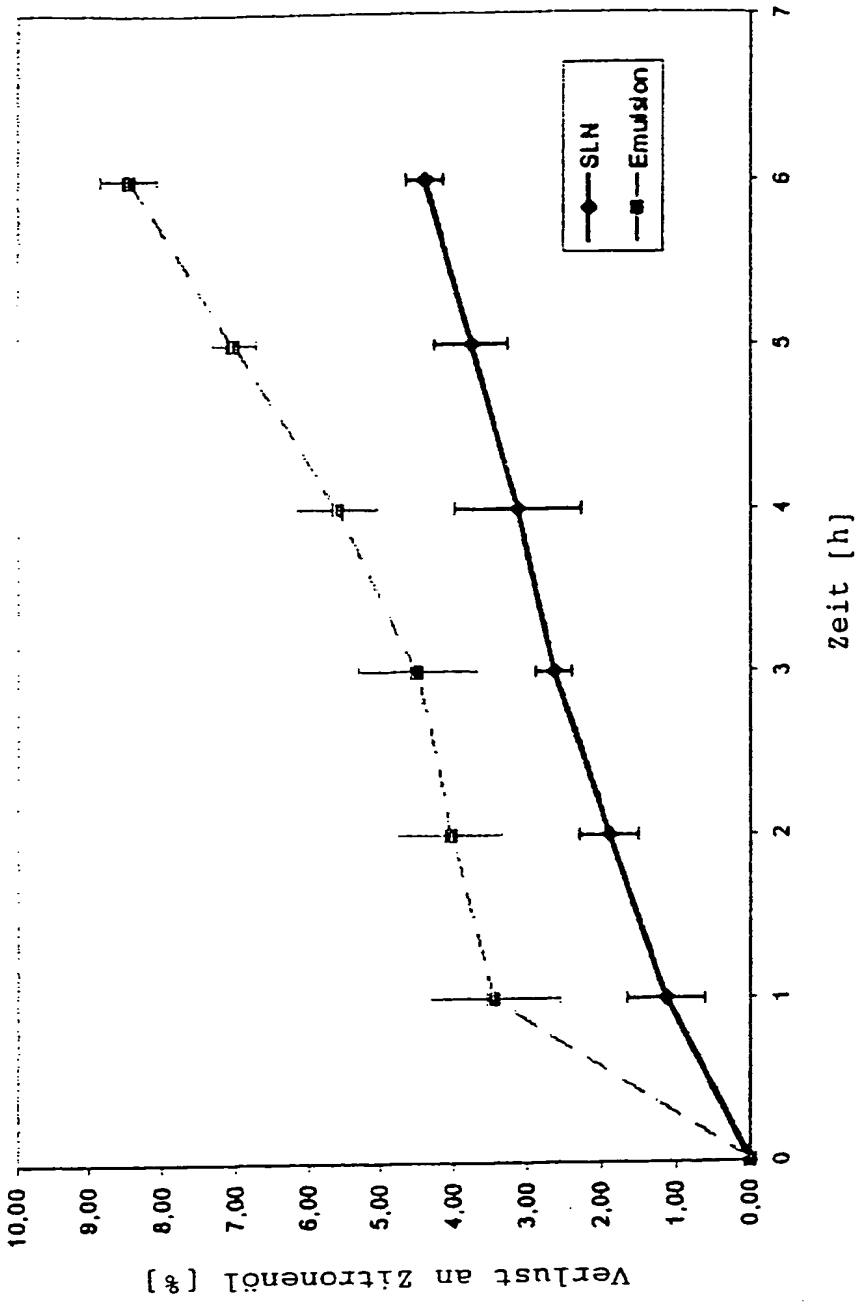


Abbildung 14

Abbildung 15

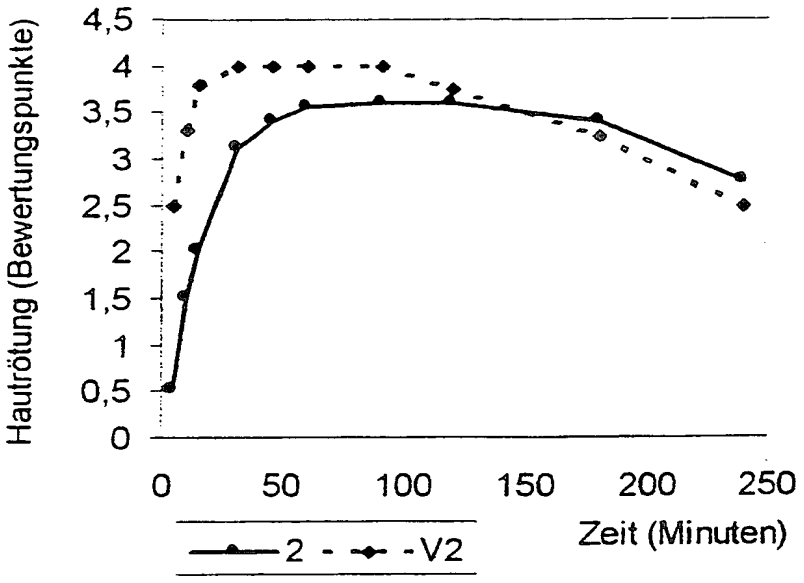


Abbildung 16

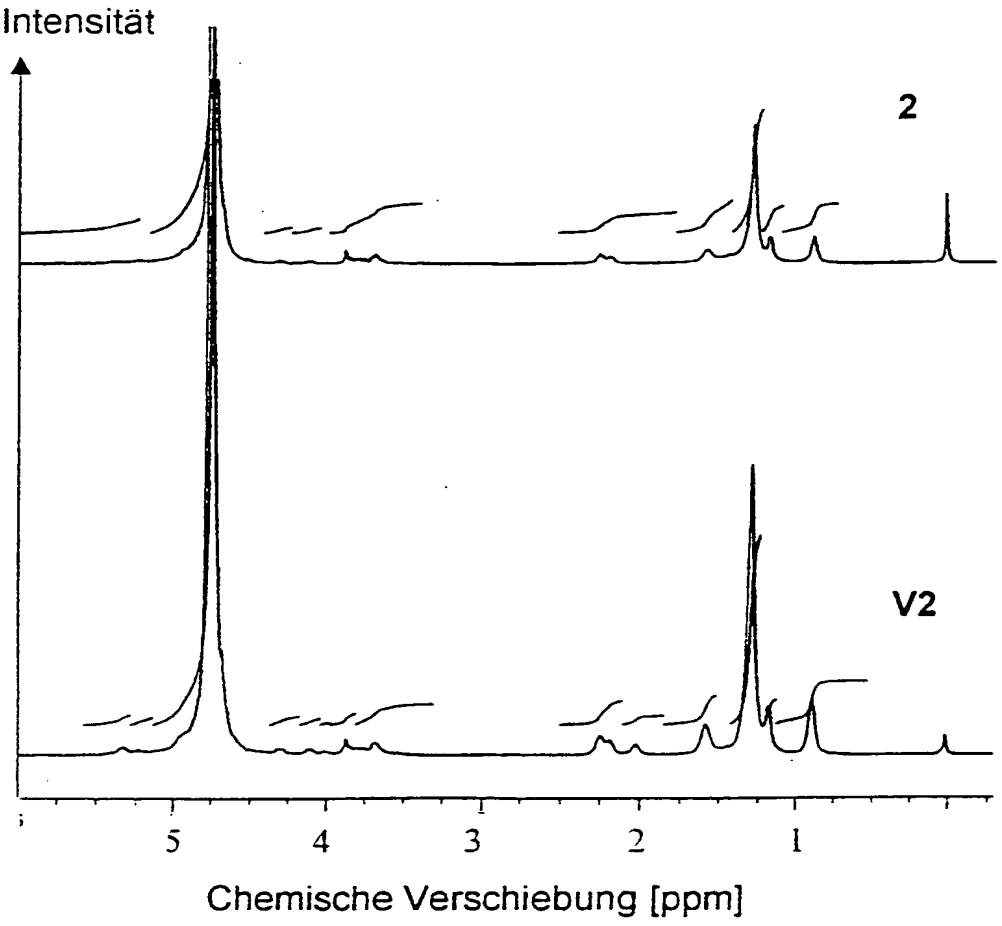
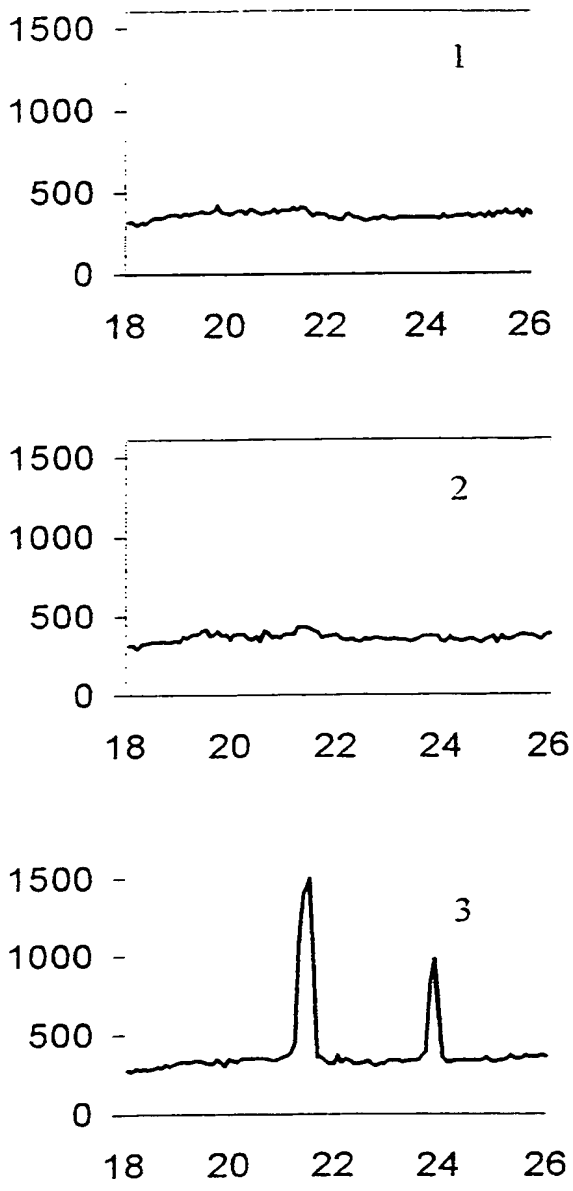


Abbildung 17



HIS PAGE BLANK (USPTO)